UNIVERSITE DE LAUSANNE - FACULTE DES SCIENCES

Etude des différentes voies d'approche pour la synthèse totale de la sphingosine

THESE DE DOCTORAT

présenteé à la Faculté des sciences de l'Université de Lausanne

par

Zdeněk BRICH

chimiste diplômé de l'Université de Lausanne

1977

Clausthal-Zellerfeld
Bönecke-Druck

1980

UNIVERSITE DE LAUSANNE - FACULTE DES SCIENCES

Etude des différentes voies d'approche pour la synthèse totale de la sphingosine

THESE DE DOCTORAT

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Lausanne

par

Zdeněk BRICH

chimiste diplômé de l'Université de Lausanne

Clausthal-Zellerfeld
Bönecke-Druck

1980

Imprimatur

Université de Lausanne
Faculté des Sciences

Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de
MM les Professeurs Manfred Schlosser, directeur de thèse,
Hans Dahn, expert, et Robert Huguenin, président du jury,
le Conseil de Faculté autorise l'impression de la thèse de
Monsieur Zdenek BRICH, chimiste diplômé de l'Université de Lausanne,
intitulée "Etude des différentes voies d'approche pour
la synthèse totale de la sphingosine".

Lausanne, le 20 avril 1977

Le doyen de la Faculté des Sciences:
Prof. Robert HUGUENIN
R. Huguenin

UNIV. LEIDEN BIBL.

A mes parents

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546820_0044

J'exprime à Monsieur le Professeur M. Schlosser ma profonde gratitude pour l'intérêt qu'il a porté sur ce travail et pour les précieux conseils dont j'ai pu profiter.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur H. Dahn qui a accepté d'être le corapporteur de ce travail.

Mes remerciements vont également à tous mes camarades qui m'ont facilité l'accomplissement de ce travail en m'accordant leur amitié.

Ce travail a été effectué sous la direction de Monsieur le Professeur M. Schlosser de novembre 1972 à avril 1977, dans les laboratoires de l'Institut de chimie organique de l'Université de Lausanne.

RESUME

Nous constatons dans notre travail avec les composés modèle que l'induction du centre asymétrique, présent dans la molécule, pendant la réduction d'une α-oxo nitrile optiquement active avec le borhydrure de sodium est négligeable.

D'autre part nous développons une synthèse des aldéhydes α-hydroxylés, protégés sous forme d'acétals ou libres, sous forme de leurs dimères. Cette synthèse est effectuée par une réduction partielle des acétals cyanhdrines avec, comme réducteurs, des hydrures mixtes d'aluminium. Les acétals cyanhydrines se montrent d'être d'excellents précurseurs aussi pour la préparation des α-hydroxycétones, des aminoalcools ou des diols, protégés sélectivement sur le groupement hydroxyle le plus stériquement encombré.

Nous nous sommes proposés d'étudier la possibilité de la synthèse de trois précurseurs qui peuvent donner la sphingosine et avons constaté que les voies, conduisant à deux d'entre eux sont bloquées. Ceci à cause d'une isomérisation de notre système protectionnel oxazoline-2 en oxazoline-4. Il est à noter que cette isomérisation permet de préparer les composés contenant le cycle oxazoline-4 qui sont jusqu'à maintenant très mal connus de la littérature.

La préparation du troisième précurseur, puis de son sel de phosphonium nous ouvre une voie d'accès à la sphingosine par la réaction de Wittig. Cette voie partant d'un produit, possédant déjà le centre asymétrique de la même stéréochimie que celui dans la sphingosine, fournira donc cette dernière dans sa forme optiquement active.

Table de matière
****

PARTIE GENERALE		page
1.	Introduction	1
2.	Synthèses avec des composés modèle	12
3.	Synthèses avec la sérine	39
4.	Perspectives	61

PARTIE EXPERIMENTALE		
1.	Généralités	62
2.	Préparation des produits de départ et de référence	63
3.	Synthèses avec des composés modèle	66
3.1	Stéréochimie de la réduction de (3S) méthoxy-3 oxo-2 butyronitrile	66
3.2	Transformation dans la série des cyanhydrines	
3.2.1	Préparation des acétals cyanhydrines	68
3.2.2	Réduction partielle des acétals cyanhydrines	73
3.2.3	Etude de possibilitées synthétiques des acétals cyanhydrines	79
3.3	Préparation des dimères des aldéhydes α-hydroxylés	83
4.	Synthèses avec la sérine	85
4.1	Protection de la sérine	85
4.1.1	Chlorhydrate de l'ester isopropylique de la L-sérine	85
4.1.2	(4S) isopropyloxycarbonyl-4 phényl-2 oxazoline-2	85
4.1.3	(2S) (N-benzoylamino)-2 hydroxy-3 propionate d'isopropyle	86

page

4.1.4 Acide (2S) acétoxy-3 phtalimido-2 propionique 87

4.1.5 Ester triméthylsilylé d'acide (2S) (N-triméthylsilylamino)-2 (O-triméthylsilyloxy)-3 propionique 87

4.1.6 (4S) méthyloxycarbonyl-4 phényl-2 oxazoline-2 88

4.2 Elimination du groupement protectionnel de la L-sérine 89

4.3 Transformation de la sérine protégée 90

4.3.1 (4S) hydroxyméthyl-4 phényl-2 oxazoline-2 90

4.3.2 (2S) (N-benzoylamino)-2 chloro-3 propionate d'isopropyle 90

4.3.3 (2S) (N-benzoylamino)-2 bromo-3 propionate d'isopropyle 91

4.3.4 (4S) méthoxy-2 oxo-5 (O-triméthylsilylhydroxyméthyl)-4 oxazoline-2 92

4.3.5 Réaction de (4S) méthoxy-2 oxo-5 (O-triméthylsilylhydroxyméthyl)-4 oxazoline-2 avec le triphénylphosphoniométhoxyméthylure 92

4.3.6 Sel de sodium du (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2 93

4.3.7 Sel de lithium du (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2 94

4.3.8 (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2 94

4.3.9 D,L carbamoyl-4 phényl-2 oxazoline-2 95

4.3.10 (N-méthyl N-phénylcarbamoyl)-4 phényl-2 oxazoline-4 95

4.3.11 Formyl-4 phényl-2 oxazoline-4 96

4.3.12 Dioxo-4,9 diphényl-2,7 2,2'H dioxazolo [3,4-c] [3,4-f] pipérazine 97

4.4 Allongement de la chaîne carbonée 98

4.4.1 (4S) chloroformyl-4 phényl-2 oxazoline-2 98

4.4.2 (3S) (N-benzoylamino)-2 chloro-4 oxo-3 butanol 99

4.4.3 Chlorure de [(2S) (N-benzoylamino)-2 hydroxy-4 oxo-3 butyl] triphénylphosphonium 100

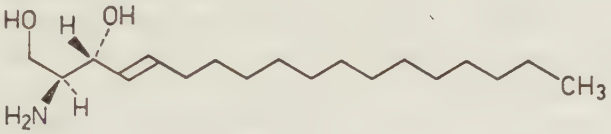
BIBLIOGRAPHIE 101

PARTIE GENERALE

1. Introduction

1.1 Généralités

Une partie très importante du domaine des produits naturels, plus spécialement des lipides, est occupée par les sphingolipides. En observant la structure de cette classe de composés de plus près, on identifie une unité de base, représentée dans la majorité de ces composés: la sphingosine*(1).



1

Ce produit se trouve essentiellement dans le tissu cérébral. Il est un des constituants principaux des membranes cellulaire de ce tissu, formant la double couche lipidique, avec la partie lipophile dirigée vers l'intérieur de la membrane. Il joue, ensemble avec d'autres constituants, le rôle d'échangeur de la matière et de l'énergie entre l'extérieur et l'intérieur des cellules nerveuses.

La découverte de ce produit et son isolation remonte au 19ème siècle. Thudichum a, en 1882, isolé la sphingosine [2] et lui a attribué, de manière erronée, la formule brute $C_{17}H_{35}NO_2$. Il a fallu un demi siècle de recherches pour élucider la structure correcte de ce produit. Les phases les plus importantes de ce travail sont les suivantes: tout d'abord, grâce à une oxydation de (1) avec l'acide chromique, il est possible de déterminer la position de la double liaison [3,4]. Cette réaction a aussi démontré que les groupements fonctionnels se situent sur les trois premiers carbones

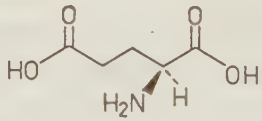
---

* Le nom de la sphingosine provient de l'expression greque "sphingein" qui signifie "lier fortement"[1].

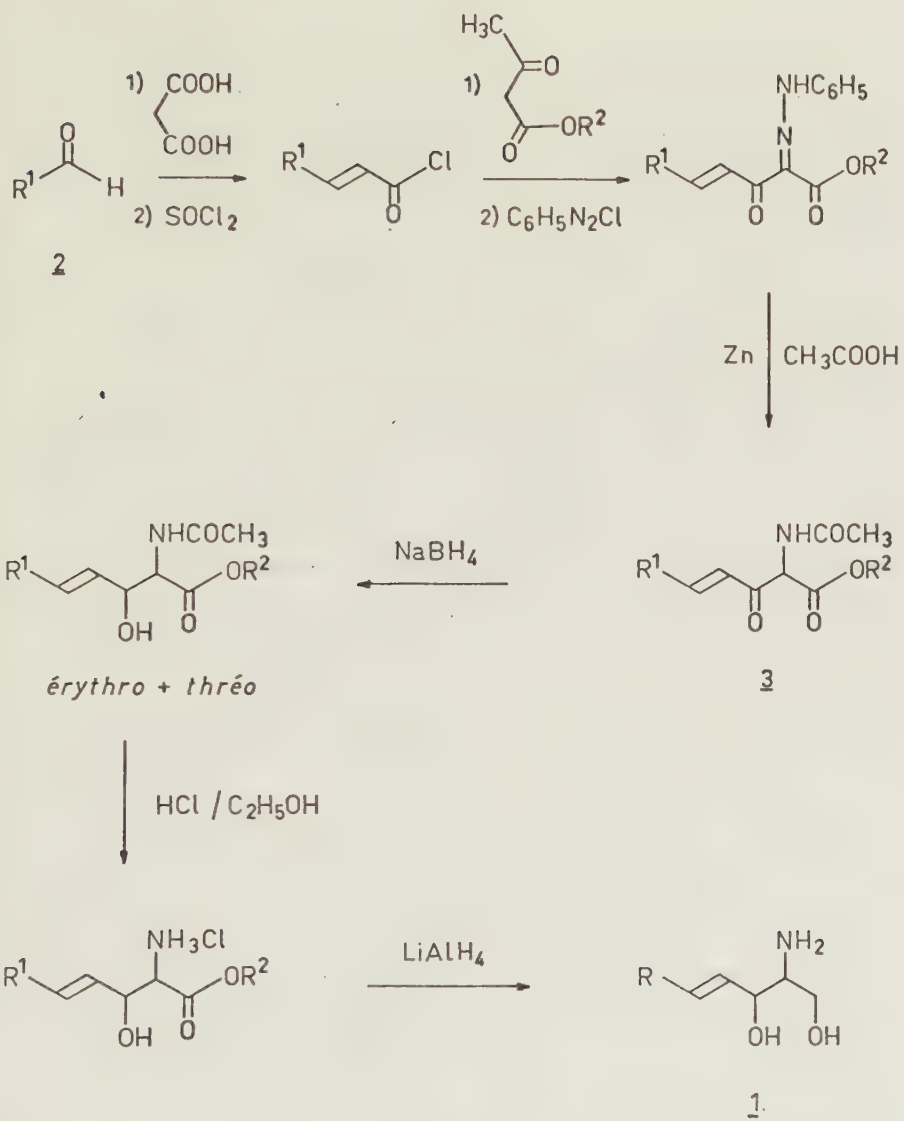
de la molécule. L'élucidation de la disposition des groupements fonctionnels a été effectuée par Carter et al.[5,6]. En observant que la N-benzoyldihydrosphingosine ne réagit pas avec l'acide périodique, il leur fut possible de déduire que les carbones 1 et 3 sont les porteurs des groupements hydroxyles. Ceci termine le chapitre de la détermination de la structure de (1), sans toutefois élucider sa stéréochimie.

Cette dernière a été élucidée en trois phases. D'abord, Carter et Humiston[7] ont pu déterminer la stéréochimie du centre optiquement actif sur le carbone 2 de la sphingosine. Ils lui ont attribué la configuration D. Ensuite Carter et al.[8-10] ont déterminé que la relation stéréochimique entre les deux centres optiquement actif est érythro. Par ailleurs, Ohno[11] a démontré que la configuration de la double liaison est trans. Cette attribution est confirmée par Mislow[12] et Marinetti et Stotz[13].

Finalement, toutes ces observations sont confirmées par la première synthèse totale de (1), effectuée par Shapiro[14]. Cette synthèse est résumée sur le schéma No 1 (p. 3). La double liaison trans est formée dans une phase initiale de la synthèse, par la réaction de Knoevenagel/Doebner entre l'aldéhyde (2) et l'acide malonique. La réduction de la cétone insaturée (3) par le borhydrure de sodium fournit un mélange des diastéréomères érythro et thréo. Après leur séparation, le produit érythro est transformé en sphingosine racémique. Le dédoublement nécessaire, effectué avec l'acide L-glutamique (4) donne le produit, identique au produit naturel.



4



2

3

1

$R^1 = -(CH_2)_{12}CH_3$ $R^2 = -CH_2CH_3$

Schéma No 1

La deuxième synthèse de la sphingosine, effectuée par Grob et Gadient[15], possède un certain avantage par rapport à la première. Dans la synthèse de Shapiro, la réduction de (3) avec le borhydrure de sodium fournit les diastéréomères érythro et thréo en proportions égales et nécessite une séparation, ce qui rend inutilisable une partie du matériel synthétisé. Dans l'approche de Grob et Gadient (voir le schéma No 2, page 5), ce problème est résolu. Ils réussissent en effet à éviter la perte du produit, dûe à la formation d'un mélange diastéréomérique de manière suivante. Le diastéréomère thréo, provenant de la condensation entre l'hexadecynal-2 (5) et le nitro-2 éthanol (6), est transformé en son acétal par la réaction avec la benzaldéhyde en présence de chlorure de zinc. Le traitement de cet acétal cyclique (7) avec l'éthanolate de sodium fournit l'épimère (8) qui porte le groupement nitro et la chaîne carbonée toutes deux en position équatoriale. La réduction de (8) avec l'amalgame d'aluminium et une acétylation consécutive du groupe amino donnent l'acétamide (9) qui n'est que la forme protégée du produit érythro (10). Ainsi, dans la synthèse de Grob et Gadient, les deux stéréoisomères, érythro et thréo, peuvent être utilisés dans la synthèse.

Les deux synthèses en question, bien qu'elles utilisent des éléments ingénieux, présentent un certain inconvénient. Dans les deux cas, elles aboutissent à la sphingosine racémique. Un dédoublement nécessaire diminue le rendement de la synthèse de moitié. Le meilleur moyen de combler cet inconvénient serait d'essayer d'approcher, dans la synthèse de la sphingosine, la voie utilisée par la nature. En étudiant la biosynthèse de ce produit et surtout son origine biosynthétique[16-18] on constate que son précurseur est la L-sérine (11), qui est un acide aminé essentiel.

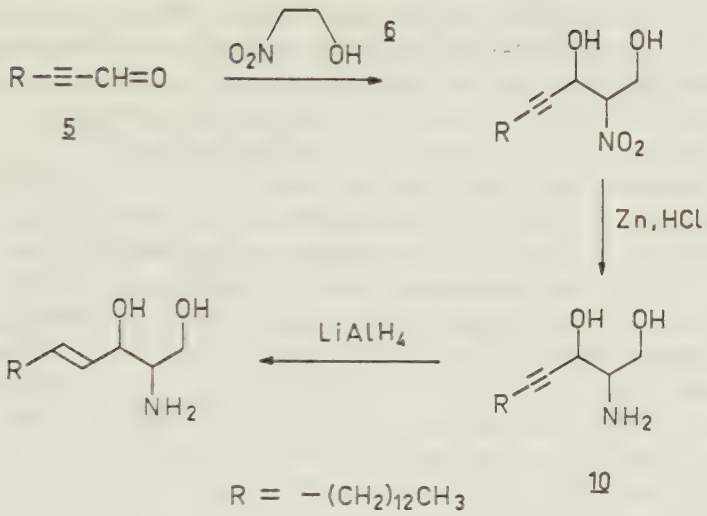
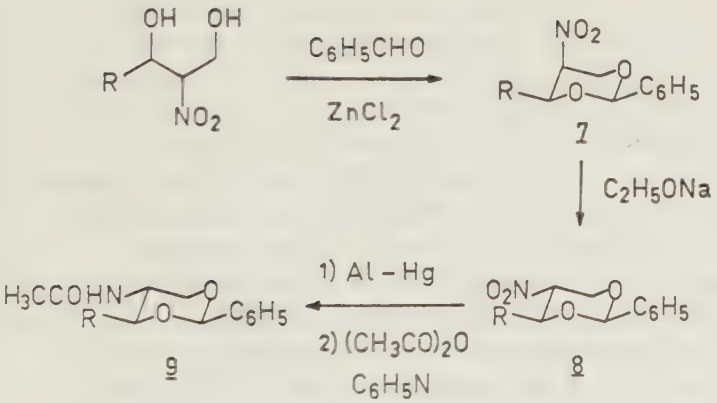

R—≡—CH=O
5
O2N OH
6
OH OH
R
NO2
Zn, HCl
OH OH
R
NH2
10
LiAlH4
OH OH
R
NH2
R = —(CH2)12CH3

Schéma No 2


OH OH
R
NO2
C6H5CHO
ZnCl2
NO2
R
O
O
C6H5
7
C2H5ONa
H3CCOHN
R
O
O
C6H5
9
1) Al — Hg
2) (CH3CO)2O
C6H5N
O2N
R
O
O
C6H5
8
R = —C≡C—(CH2)12CH3

En effet, le centre asymétrique sur le carbone 2 de la L-sérine possède la même stéréochimie que le centre asymétrique en position 2 de la sphingosine. L'acide aminé (11) peut alors être un excellent produit de départ pour la synthèse de cette dernière. De nouveau, en consultant la biosynthèse de la sphingosine et les études *in vivo*[19,20], on peut constater que seuls les carbones 1 et 2 de ce produit proviennent de la molécule de la L-sérine, les carbones 3 à 18 proviennent de l'acide palmitique, plus spécialement de son coenzyme A. L'enzyme, nécessaire pour la condensation de ces deux molécules, réagit avec la L-sérine décarboxylée d'une manière parfaitement stéréosélective pour donner la sphingosine qui possède alors la stéréochimie voulue. Avec les techniques actuelles, nous ne pouvons pas effectuer une telle réaction dans les conditions de laboratoire. Pour que la L-sérine soit utilisable sans la synthèse le la sphingosine, il faut incorporer tous ces trois atomes de carbone.

Au cour de notre travail, une première communication qui traite ce problème est apparue. Newman[21] a résolu le problème d'incorporation des trois atomes de carbone de la L-sérine dans la sphingosine. Cette synthèse (voir le schéma No 3, page 7) fournit en effet la sphingosine dans sa forme optiquement active. La formation de mélange diastéréomérique de (2S) *trans* hydroxy-3 N-phtaloylamino-2 O-acétylhydroxy-1 octadecène-4 (12) est assurée par une réaction stéréosélective entre (2S) N-phtaloylamino-2 O-acétylhydroxy-3 propanal (13) et le composé de diisobutylaluminium vinylique correspondant[22]. Le diastéréomère *érythro* est le composant majoritaire du mélange formé. Cette synthèse de la sphingosine a le mérite d'être la première synthèse stéréosélective de ce produit. Cependant, la façon dont elle a été exécutée permet difficilement de l'utiliser pour la synthèse de différents dérivés de la sphingosine. Effectivement, l'utilisation de la partie lipophile sous forme d'un composé organométallique

pour la formation de la double liaison exclut pratiquement la synthèse des dérivés de la sphingosine, contenant les groupements fonctionnels dans la partie lipophile de la molécule. C'est précisément ce but que nous voudrions atteindre.

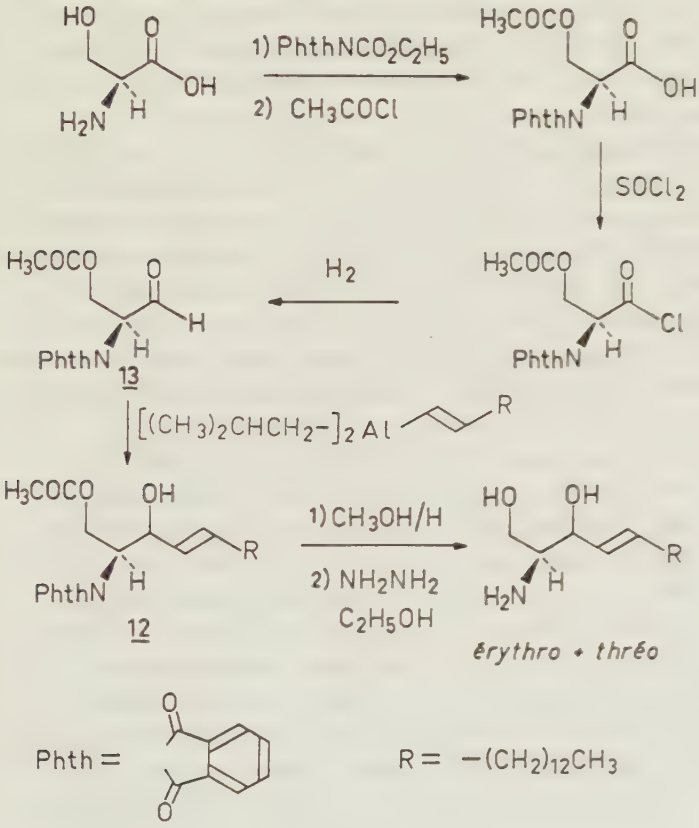


Schéma No 3

1.2 But du travail

Nous avons déjà parlé page 1 du rôle qui a été attribué à la sphingosine. A cause de sa situation, les études pour la détermination du mécanisme de son fonctionnement sont très difficiles à réaliser et se réduisent pour le moment à des observations indirectes d'action de certains produits, p. ex. des hallucinogènes, sur le système nerveux. Nous pensons qu'en disposant non seulement de la sphingosine, mais aussi de ces dérivés (notamment ceux qui possèdent différents groupements fonctionnels dans la partie lipophile de la molécule), les études de mécanisme de fonctionnement de ce produit pourront être facilitées.

En d'autres termes, le développement d'une synthèse qui rendrait la sphingosine et ses dérivés plus accessible présente un grand intérêt. Nous avons déjà discuté l'avantage d'utiliser l'acide aminé (11) comme produit de départ. L'autre élément très important de la structure de la sphingosine est la double liaison trans. Elle divise la molécule en deux parties distinctes. Une partie lipophile, constituée par une chaîne hydrocarbonée non ramifiée contenant 13 carbones, et une partie hydrophile, contenant deux groupements hydroxyles et un groupement aminé. Stratégiquement, il serait avantageux de préparer d'abord la partie hydrophile de la sphingosine, en établissant si possible la configuration (2S) et (3R) des centres asymétriques de la molécule. Une fonctionnalisation du carbone 4 permetrait d'obtenir un précurseur qui pourrait être, dans la partie ultime de la synthèse, condensé avec le produit représentant la partie lipophile de la sphingosine. Cette approche permet d'utiliser les différents précurseurs de la partie lipophile et de préparer aussi les dérivés de (1). L'utilisation d'acide aminé (11) comme produit de départ nous

assure la bonne stéréochimie sur le carbone 2 de (1)*. D'autre part cette approche nous oblige à allonger la chaîne carbonée d'un carbone, et de former le deuxième centre asymétrique. La recherche des méthodes utilisables pour cet allongement est rendue difficile par le fait que le centre asymétrique doit être conservé tout au long de la synthèse sans qu'il soit racémisé. Le caractère multifonctionnel de l'acide aminé (11) exige le développement d'un système protectionnel efficace. La double liaison doit être formée dans une réaction régio- et stéréosélective.

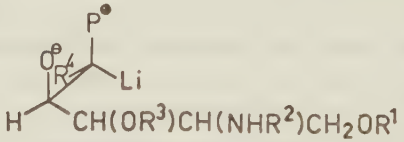
1.3 Plan des différentes possibilités de la synthèse de la sphingosine (1)

La réaction de Wittig est une excellente méthode pour la formation des oléfines. Elle possède non seulement l'avantage d'être assez douce et régiosélective, mais elle peut aussi être exécutée de manière stéréosélective. Cette stéréosélectivité, d'abord sous-estimée, est mise en évidence surtout par Schlosser et Christmann[25,29,30]. La réaction de Wittig,

---

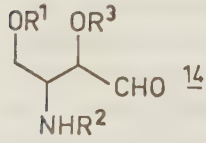
* La nomenclature de Fischer[23] (D et L) peut mener à une certaine confusion dans ce cas. En effet, bien que la L-sérine (11) soit le précurseur de la sphingosine, le nom de ce dernier (trans D érythro dihydroxy-1,3 amino-2 octadecène-4) semble indiquer un changement de la stéréochimie du carbone asymétrique. En réalité il n'en est rien. La différence observée est due au changement de système de référence dans les deux molécules. Pour (11), le groupement carboxyle est placé en haut de la formule, le groupement amino vient à gauche et la configuration est L. Dans (1), c'est le groupement hydroxyle sur le carbone 1 qui est placé en haut de la formule et de ce fait, le groupement amino vient à droite, donc D. Toute confusion peut être évitée en utilisant la nomenclature de Cahn, Ingold et Prelog[24]. (11) porte ici le nom d'acide (2S) amino-2 hydroxy-3 propionique, alors que (1) devient trans (2S,3R) dihydroxy-1,3 amino-2 octadecène-4.

conduisant à l'isomères cis[25] a déjà trouvé de nombreuses applications, notamment dans la synthèse des acides gras insaturés[26], des carotenoïdes[27], de la cis jasmone[28]. La réaction de Wittig trans-sélective[29,30] est intéressante dans notre cas. La betaine est formée, dans cette variante, par l'addition d'aldéhyde à l'ylure de phosphore. Elle est metallée en position α. L'anion formé peut s'inverser facilement pour donner la "bétaine ylure" thréo, therodynamiquement la plus stable, qui, après l'hydrolyse, donne le produit trans.

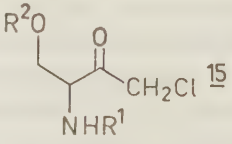


$R^4 = -C_{13}H_{28}$

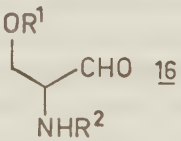
La métallation est effectuée avec les agents de métallation usuels, p. ex. le butyllithium. Le système de protection de la L-sérine devra être résistant dans ces conditions. Surtout une racémisation du centre asymétrique en position 2 est à éviter. Cette approche de la formation de la double liaison de la sphingosine à la fin de la synthèse à l'avantage que la condensation s'effectue avec la partie hydrophile, possédant les deux centres asymétriques formés. D'un autre côté, il faut préparer un précurseur comme 14, par un allongement de la chaîne carbonée de la L-sérine.



14



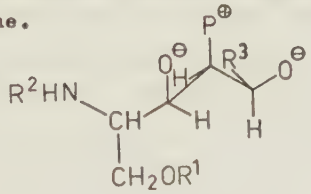
15



16

Une autre possibilité, similaire à cette dernière, est l'utilisation, comme la partie ylure, de la partie hydrophile.

De même, comme dans le cas précédant, il faut allonger la chaîne carbonée de l'acide aminé (11) d'un carbone. Le précurseur désiré sera alors le chlorure ∝-oxo 15. La troisième possibilité d'approcher le problème est d'effectuer la condensation des deux parties par la réaction de SCOOPY[31,32]. L'intermédiaire, formé par une condensation de triphénylphosphoniométhylure avec le tétradécanal, suivie d'une métallation en ∝ de phosphore et d'une addition d'aldéhyde 16, peut éliminer de deux manières différentes pour donner l'oléfine.



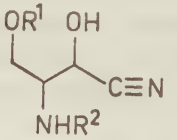
$R^3 = -C_{13}H_{28}$

L'élimination d'oxygène en position 3 mène au produit non désiré, alors que l'élimination d'oxygène en position 5 donne le dérivé de (1) recherché. En considérant les exigeances stériques de l'aldéhyde 16 on peut assumer, en accord avec Schlosser et Coffinet[32], que le produit majoritaire formé va être celui provenant de l'élimination d'oxygène en position 5. Cette voie d'approche permet d'utiliser un dérivé "direct" (contenant le même nombre de carbones) de la L-sérine. D'autre part, la formation du deuxième centre asymétrique dans la réaction SCOOPY implique aussi la formation d'un mélange diastéréomérique. Un contrôle dans la formation du deuxième centre asymétrique, en position 3 sera probablement plus difficile dans les conditions réactionnelles utilisées. De ce point de vue la voie, passant par la réaction de Wittig trans-sélective offre l'avantage de la possibilité de contrôler l'évolution de la formation du deuxième centre asymétrique en position 3.

2. Synthèses avec les composés modèles

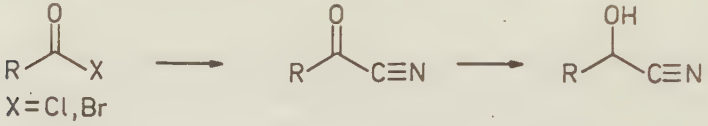
2.1 Allongement de la chaîne carbonée

La manière évidente d'allonger la chaîne carbonée d'acide aminé (11) est la formation de la cyanhydrine 17.



17

On peut la former de la manière classique, en additionnant l'acide cyanhydrique sur un aldéhyde (méthode de Kiliani[33]), ou en partant d'halogénure d'acide 18. C'est cette méthode que nous allons étudier en premier lieu. La formation des oxo-2 nitriles 19 est connue dans la littérature.



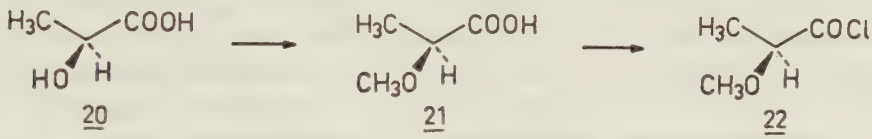
18 19

Ceux-ci peuvent être préparés tout d'abord par une substitution, dans une réaction biphasique, utilisant un catalyseur de transfert de phases[36]. C'est une méthode excellente en ce qui concerne les halogénures de l'acide benzoique et de ses dérivés. Dans ce cas, l'hydrolyse d'halogénure d'acide ou d'oxo-2 nitrile est lente. Cette réaction de substitution est pratiquement impossible avec les halogénures d'acides aliphatiques, à cause de l'hydrolyse trop rapide de ces derniers ou des oxo-2 nitriles qui en resultent. Il y a d'autres méthodes qui mènent à ces produits, notamment l'action directe de cyanure d'argent ou de cuivre(I) sur un bromure d'acide[34]. L'action du cyanure de cuivre(I), en présence d'acétonitrile comme agent complexant, sur les chlorures d'acide[35] est une

méthode relativement énergique de préparation de ces produits. C'est cette méthode que nous allons étudier dans notre cas.

2.2 Stéréochimie de la réduction d'un oxo-2 nitrile optiquement actif

Pour étudier la voie réactionnelle passant par l'oxo-2 nitrile, nous avons choisit comme composé modèle d'acide (+)-lactique (20) *. Ce composé possède des similarités avec notre produit de départ (11), notamment le centre asymétrique en position 2. L'absence d'un troisième groupement fonctionnel simplifie considérablement le traitement synthétique.

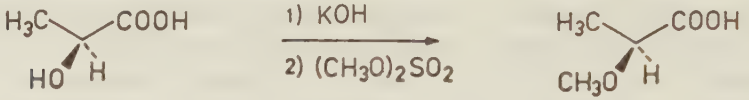


La préparation de l'acide (2S) méthoxy-2 propionique (21) est connue[37]. Il est préparé, en trois étapes, en passant par le (2S) hydroxy-2 propionate de méthyle et par le (2S) méthoxy-2 propionate de méthyle. L'obligation d'isoler chaque fois le produit de la réaction, ainsi que l'utilisation, dans la deuxième étape, de l'oxyde d'argent rend cette synthèse longue et non économique.

---

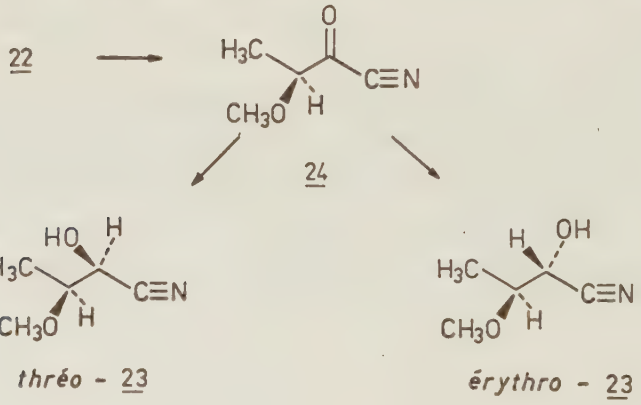
* Pour assurer une continuité dans la nomenclature des composés dérivés de ce produit, nous allons utiliser la nomenclature systématique, donc dans ce cas d'acide (2S) hydroxy-2 propionique.

Nous avons pu raccourcir cette synthèse, en obtenant (21) directement à partir d'acide libre, sans séparation des produits intermédiaires. L'acide (20) est d'abord transformé en son sel de potassium par l'action de l'hydroxyde de potassium. L'étherification est effectuée par le sulfate de diméthyle et le produit (21) est libéré par l'acidification avec l'acide sulfurique.



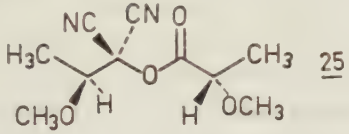
20 21

L'angle de rotation, mesuré pour notre produit (21) est plus élevé ($[\alpha]_D^{20}$ = -94,1°; c = 1,2; éthanol) que celui, trouvé par Purdie et Irvine[37] ($[\alpha]_D^{20}$ = - 75,5°). Ceci peut être expliqué par le fait que notre mesure de l'angle de rotation de (21) a été faite avec une solution de (21) dans l'éthanol, alors que Purdie et Irvine[37] ont mesuré l'angle de rotation du produit pur. Le traitement de (21) avec le chlorure de thionyle[38] donne le chlorure d'acide (22) qui est à son tour traité avec le cyanure cuivreux dans l'acétonitrile (qui sert le rôle de solvant et de complexant), en utilisant la méthode générale de préparation des oxo-2 nitriles, élaborée par Normant et Piechucki[35].



thréo - 23 *érythro* - 23

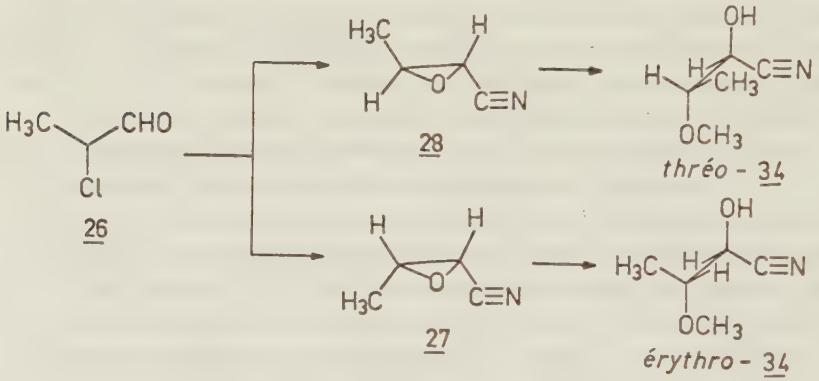
Il est absolument indispensable de travailler dans des conditions anhydres, sous athmosphère d'azote. La présence d'oxygène pendant la réaction provoque la formation de goudrons et une diminution considérable du rendement. Dans la réaction, (24) est souillé par un produit secondaire, qui est son dimère (25)[35].



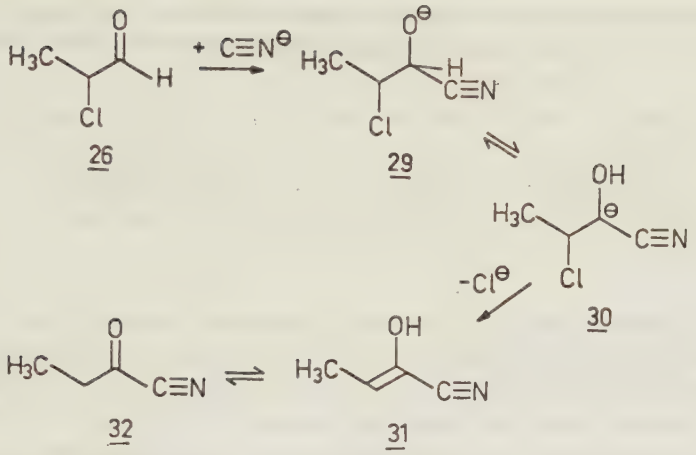
25

Ces deux produits peuvent être séparés par la distillation. La transformation de (24) en un mélange diastéréomérique des produits érythro (23) et thréo (23) nécessite un réactif qui peut réduire sélectivement le groupement carbonyle sans attaquer le groupement nitrile. Les hydrures mixtes d'aluminium (les aluminates) sont des réactifs de réduction trop fort; ils attaquent aussi le groupement nitrile (vide infra). Le borhydrure de sodium, dans le tétrahydrofuranne anhydre, s'est montré le meilleur réactif pour effectuer la réduction envisagée. Il est difficile, sinon impossible de prévoir lequel des deux diastéréomères va être formé de préférence. En effet le principe de l'analyse conformationnelle, utilisé p. ex. pour les réductions des cyclohexanones substituées par les hydrures mixtes d'aluminium[39], ne peut pas être appliqué ici, car le nombre de conformations, énergétiquement très peu différentes, est trop grand. Il s'agit plutôt de voir si un effet de participation de groupement méthoxyle entre en ligne de compte pour la réduction de coposé oxo-2 nitrile. Si c'est le cas on pourrait observer une différence marquée entre les proportions des diastéréoisomères formés.

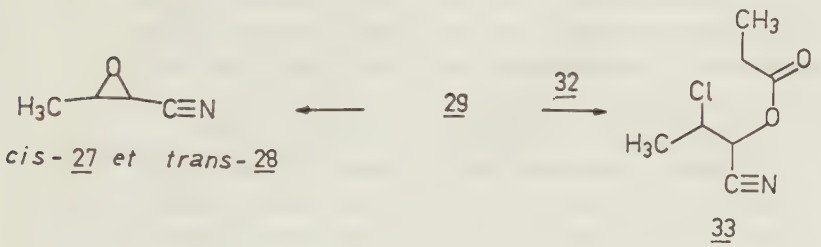
D'autre part, pour pouvoir déterminer dans quel sens la réduction est influencée, il faut disposer des produits érythro et thréo purs. Nous avons constaté que les deux diastéréomères formés peuvent être séparés par la chromatographie en phase gaseuse. Il suffira donc de synthétiser l'un ou l'autre des diastéréomères (optiquement inactif) et de déterminer son temps de rétention. La synthèse suivante peut aboutir au produit désiré: le chloro-2 propanal (26) est préparé, d'après la méthode développée par Dick[40], à partir de propanal, par une chloration en position 2. Les isomères (27) et (28) sont formés dans la réaction de (26) avec le cyanure de sodium aqueux[41].



L'équilibre entre la chloro-2 cyanhydrine (29) et son anion (30), n'est pas très avantageuse en ce qui concerne la formation de l'anion (30). Néanmoins, étant donné que celui-ci est consommé dans la réaction consécutive, cet équilibre est déplacé de plus en plus à droite. L'anion (30) élimine l'ion chlorure, pour donner (31) qui n'est que la forme tautomère de l'oxo-2 nitrile (32). Celui-ci peut réagir avec (29) pour donner le produit de condensation (33). Etant donné que l'équilibre est déplacé ver la droite, comme il



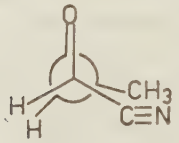
est expliqué plus haut, le produit (33) est majoritaire dans la réaction.



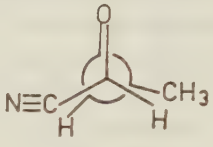
cis- 27 *et trans*- 28

Les isomères (27) et (28) sont formés par une élimination directe d'ions chlorures à partir de (29). Cette voie réactionnelle, bien que fournissant (27) et (28) comme produits secondaires de la réaction, est avantageuse, car simple à éxécuter. Le mélange des isomères cis et trans peut être séparé par chromatographie en phase gaseuse. Pour la détermination de la structure des isomères, resp. pour l'attribution de la structure cis ou trans aux

produits respectifs, nous nous sommes basés sur les données des spectres de résonance magnétique nucléaire au noyau proton.

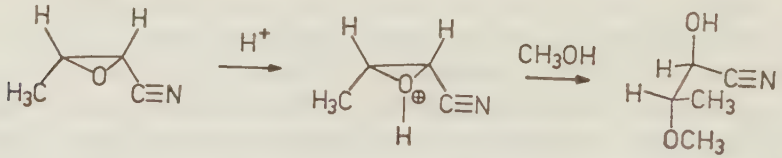


27



28

Dans le produit cis (27) les deux hydrogènes occupent une position éclipsée, formant ainsi l'angle dièdre qui approche la valeur de 0°. Dans le cas de produit trans (28) par contre, l'angle dièdre entre les deux hydrogènes est un peu moins de 120°. De ce fait, en se basant sur la courbe de relation entre l'angle dièdre et les constantes de couplage pour les protons vicinaux[42], on peut estimer qualitativement que la constante de couplage entre les protons du cycle oxiranne pour (27) sera plus grande que pour (28). Les valeurs que nous avons trouvé correspondent en effet à cette prédiction (voir le tableau I). Ils peuvent être supportés par les valeurs, trouvés pour les composés, contenant le même squelette oxiranne, notamment pour l'époxy-2,3 propanal[43] et pour l'époxy-2,3 propionitrile[44]. Le produit auquel nous avons attribué la structure cis, donne par méthanolyse le produit thréo (34).

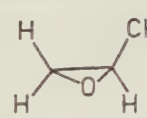
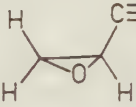
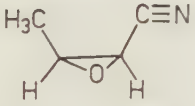
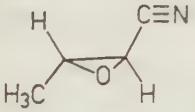


34

Le cycle oxiranne est d'abord protoné par l'acide sulfurique, utilisé comme catalyseur. Ensuite l'anion méthoxy approche le carbone 3, du côté opposé à la liaison entre le carbone

et l'oxygène. Les groupements hydroxyle et méthoxy sont ainsi dans une position anti l'un par rapport à l'autre.

Tableau No I: Constantes de couplage des oxirannes subsitués

COMPOSE	J_{trans} [Hz]	J_{cis} [Hz]
 1)	2,04	-
 2)	2,2 ± 0,5	4,6 ± 0,5
	-	3,7
	2,3	-

1) Valeurs, mesurées par Reilly et Swalen[43].
2) Valeurs, mesurées par Reilly et Swalen[44].

La comparaison entre ce produit thréo racémique et le mélange des diastéréomères érythro et thréo, provenant de la réduction de l'oxo-2 nitrile optiquement actif indique que le rapport érythro : thréo est de 0,86. Ce rapport signifie qu'il n'y a pratiquement pas d'induction du centre asymétrique présent sur le centre asymétrique formé.

Il faudra donc, si cette route est utilisée pour la synthèse de la sphingosine, procéder à une séparation des diastéréomères.

2.3 Synthèses avec les cyanhydrines

Pour pouvoir obtenir l'aldéhyde α-hydroxylé 14 qui est le précurseur direct pour la réaction finale de Wittig, il faut trouver une méthode permettant de transformer une cyanhydrine comme 17 en son aldéhyde α-hydroxylé correspondant. La synthèse de ces dernières a une grande importance. En effet, elle peut être appliquée à la synthèse des sucres. Depuis la méthode originale de la préparation des aldéhydes α- hydroxylés, qui fut découverte par Kiliani et Fischer[45], plusieurs méthodes ont été élaborées. La plupart d'elles utilisent des produits de départ qui, dans notre cas, sont difficilement accessibles [46-50]. D'autres procédés [51,52] impliquent l'utilisation de réactifs non compatibles avec la réactivité de notre produit, à cause de la possibilité de racémasation du centre optiquement actif. Pour ces raisons nous avons cherché à développer une méthode de préparation des aldéhydes α-hydroxylés qui serait facilement applicable à nos substrats.

Le chemin le plus direct serait une réduction partielle du groupement nitrile dans le précurseur - cyanhydrine. Il semble possible d'effectuer cette réduction par une réaction de Birch[53,54]. L'anion radical 36, formé par interaction de nitrile avec le premier électron, doit être protoné.

$$R-C\equiv N \xrightarrow{Na/NH_3} R-\dot{C}=N^{\ominus}\ Na^{\oplus}$$

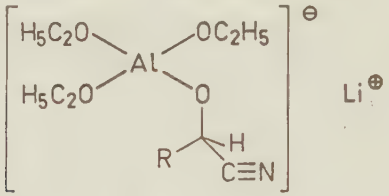
36

Cette protonation est essentielle pour que la réduction puisse continuer par l'absorbtion du deuxième électron dans le système. Elle est, normalement, assurée par l'addition d'un agent de protonation qui est en général un alcool. En utilisant un milieu réactionnel qui ne contient pas de source de protons, l'anion radical 36 devrait être assez stable jusqu'à l'hydrolyse et fournirait l'aldéhyde désiré. L'ammoniaque, avec son $pK_a \sim 34$ n'est pas assez acide, par rapport aux alcools $pK_a \sim 16 - 18$, pour pouvoir effectuer la protonation. Autrement dit, il s'agit de trouver si le groupement hydroxyle de la cyanhydrine qui devrait être moins acide que celui des alcools, pourait protoner l'anion radical 36 ou non. Nous n'avons, malheureusement, pas pu isoler les aldéhydes α-hydroxylés dans nos essais, ce qui indiquerait que la protonation, par le groupement hydroxyle de la cyanhydrine, a lieu.

Une autre possibilité de préparer les aldéhydes α-hydroxylés consiste à réduire partiellement les cyanhydrines, en utilisant, comme réactifs de réduction, différentes hydrures mixtes. En effet, le travail dans ce domaine, et surtout dans celui concernant les dérivés de l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium, a permis de développer des réactifs qui sont sélectifs envers certains groupements fonctionnels. Ces dérivés sont préparés par la substitution d'un ou plusieurs hydrogènes par un groupement alkoxyle. Plus particulièrement, l'hydrure mixte triéthoxylé de lithium et d'aluminium (triéthoxyhydridealuminate de lithium)[55-59], et l'hydrure mixte triéthoxylé de sodium et d'aluminium[60,61], pour les substrats aromatiques, sont les réactifs capables d'effectuer la réduction partielle des nitriles en aldéhydes.

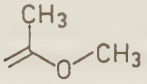
Les essais de réduire les cyanhydrines directement, avec l'hydrure mixte triéthoxylé de lithium et d'aluminium se sont terminés sans succès. Une explication de cet échec peut être le fait que le groupement hydroxyle de la cyanhydrine réagit

avec le réactif. Cette réaction fournit un composé d'aluminium, 37, qui possède quatre groupements alkoxyles à la place de groupements hydrures originaux.

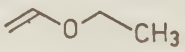


37

Ce composé est insoluble et précipite dans le milieu réactionnel (ceci n'est pas surprenant, si on compare ce produit avec son homologue, contenant quatre groupements éthoxyles[56], qui est insoluble dans l'oxyde diéthylique). Le produit 37 n'est plus attaqué par d'autres molécules de réactif de réduction dans les conditions réactionnelles utilisées. Pour remédier à cet inconvénient, nous avons préparé une série des cyanhydrines, où le groupement hydroxyle est protégé par différents groupements, sous forme d'acétal. Les raisons du choix de ce système sont les suivantes: les produits protégés sont préparés facilement et avec des rendements très élevés (voir le tableau No II). De plus ces groupements de protection résistent au milieu relativement basique, utilisé dans les réductions, et sont facilement enlevés par un traitement acide. Nous avons choisi quatre groupements de protection différents. Les protections sont effectuées à l'aide des composés suivants: le méthoxy-2 propène (38), éthoxy-éthène (39) tétrahydropyranne-2,3 (40) et (-)menthoxy-éthylène (41).

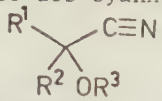


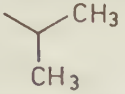
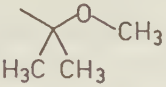
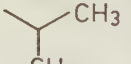
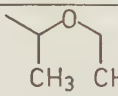
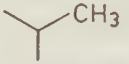
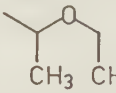
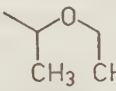
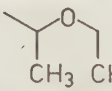
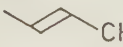
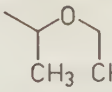
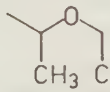
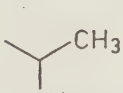
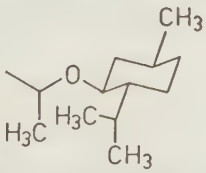
38



39

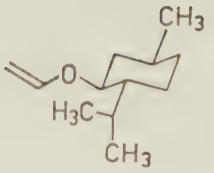
Tableau No II: Synthèse des cyanhydrines acétals de formule générale



R^1	R^2	R^3	CONSTANTES PHYSIQUES	Rdt
	−H		Eb. 75-80°C 12 mmHg	58%
$-CH_3$	$-CH_3$		Eb. 84-86°C 12 mmHg	79%
	−H		Eb. 80-81°C 12 mmHg	98%
$-CH_3$	$-CH_3$		Eb. 75-76°C 35 mmHg	94%
	−H		Eb. 70-72°C 12 mmHg	97%
$-(CH_2)_5-$			Eb. 34-37°C 10^{-2} mmHg	78%
$-(CH_2)_6-$			Eb. 106-108°C 12 mmHg	85%
	−H		Eb. 80 - 85°C 12 mmHg	55%
	−H		- [1]	65%
	−H		Eb. 145-155°C 10^{-3} mmHg	69%

[1] Le produit se décompose pendant la distillation.

40



41

Les cyanhydrines, protégées à l'aide des produits (39), (40) et (41), par la réaction de ces derniers avec les cyanhydrines, en présence d'un catalyseur acide[62], forment des mélanges diastéréomériques. Ceci a pour conséquence une plus grande difficulté d'isolement des produits de réaction. En outre dans l'interprétation des spectres de résonance magnétique au noyau proton, dans certains cas, la multiplicité des signaux a rendu les spectres difficilement analysables. Pour la suite du travail il n'est pas nécessaire de séparer les diastéréomères, ces produits sont donc utilisés sous forme de leurs mélanges diastéréomèriques.

Après différents essais, en vue de réduire partiellement le groupement nitrile dans les acétals cyanhydrines, nous avons constaté que cette réduction est possible. En effet, en utilisant la technique, où le réactif de réduction est ajouté à l'acétal cyanhydrine, le processus de réduction peut être arrêté au stade de l'aldéhyde. Ceci pour les réductions, effectuées avec l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium et l'hydrure mixte di(méthoxy-2 éthoxylé) de sodium et d'aluminium. Ces deux réactifs, à cause de leur réactivité très élevée, exigent aussi le contrôle de la température de la réaction. Dans le cas du premier réducteur la température de réduction varie entre -70°C et -40°C, selon le substrat. Ceci pour l'addition du réactif. Ensuite, une fois l'intermédiaire de la réaction formé, la température est augmentée à la température ambiante. Dans le cas du

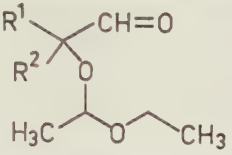
deuxième réducteur, l'addition peut être effectuée à 0°C. La nécessité de l'addition inverse est donnée par le fait que la concentration du réducteur doit être maintenue la plus basse possible, afin d'éviter la réduction consécutive pour former l'amine. Dans le cas de l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium, nous sommes en présence d'un composé qui contient quatre groupements hydrures disponibles. En général, pour des raisons stériques, pas tous les quatre sont utilisés dans la réduction. La proportion des groupements hydrures utilisés varie en fonction de la voluminosité du substrat. En effet, plus le substrat est volumineux, plus vite le produit d'addition du réducteur et du substrat devient stériquement très encombré. Ce phénomène est bien entendu compliqué par l'effet de la solvatation du réducteur, où la concentration de ce dernier joue un grand rôle. Ceci signifie que la détermination, à l'avance, du rapport des concentrations du réducteur et du substrat est pratiquement impossible. Elle est déterminée pratiquement, en cherchant le rapport optimal des substances engagées par une série d'essais. Dans le cas l'hydrure mixte di(méthoxy-2 éthoxylé) de sodium et d'aluminium la situation est un peu différente. En effet, ce réactif possède seulement deux groupements hydrures. La présence de deux groupements alkoxyles augmente le volume du réactif et rend ses cites actifs plus encombrés. De ce fait, probablement, la vitesse de la substitution des ions hydrures est plus lente et la réaction peut être effectuée à des températures plus élevées. Aussi dans ce cas le rapport des réactifs doit être déterminé expérimentalement. Dans notre travail, une quantité 1,1 à 1,5 équimolaire, donc un excès de réducteur allant jusqu'à 200% s'est avérée optimale.

Dans le cas d'hydrure mixte triéthoxylé de lithium et d'aluminium, en substituant trois groupements hydrures par

les restes alkoxyles, le réactif devient très doux, possèdant seulement un cite actif. Il peut être utilisé dans les réductions partielles des nitriles simples[55-59]. Comme la vitesse de réduction de nitriles avec ce réactif est très lente, même à des températures assez élevées (0°C), l'utilisation de la technique de l'addition du réducteur au réactif n'est pas nécessaire.

Les aldéhydes α-hydroxylés, protégés, sont isolés, après hydrolyse acide des intermédiaires imines, avec des rendements moyens (voir tableau No III, page 27). Le fait d'utiliser des solutions aqueuses acides pour l'hydrolyse n'est pas très avantageux du point de vue des groupements protectionnels. En effet, en ajoutant le mélange réactionnel à une solution aqueuse acide, le groupement protectionnel peut être enlevé. L'hydrolyse neutre serait possible, mais la formation d'émulsions rend, dans ce cas, une extraction quantitative du produit impossible. Nous avons essayé de minimiser cet inconvénient en neutralisant la phase organique, après l'hydrolyse, le plus rapidement possible. Dans certains cas nous avons observé une diminution du rendement de la réaction pendant le séchage des solutions avec le sulfate de magnésium. Nous avons alors séché ces solutions à -30°C. Tous les aldéhydes α- hydroxylés protégés isolés sont distillables et relativement stables à l'état pur. Ils sont extrémement sensibles aux acides, subissant l'hydrolyse du groupement protectionnel.

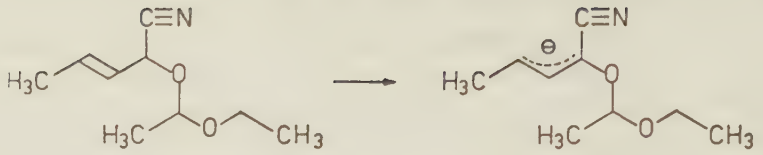
Tableau No III: Réductions partielles des acétales cyanhydrines en aldéhydes α-hydroxylés de la formule générale



R^1	R^2	Constantes physiques	Rdt
CH_3-	CH_3-	Eb. 50 - 51°C/12 mmHg	57% [1]
$(CH_3)_2CH$-	H-	Eb. 62 - 65°C/12 mmHg	50% [2]
-$(CH_2)_5$-		Eb. 44 - 45°C/0,06 mmHg	63% [1]
-$(CH_2)_6$-		Eb. 45 - 46°C/0,15 mmHg	53% [1]

[1] Réducteur est $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$
[2] Réducteur est $LiAlH_4$

Dans le cas de la réduction des cyanhydrines possèdant une double liaison en position 2,3, comme l'(éthoxy-1 éthoxy)-2 pentène-3 nitrile (42) ou des cyanhydrines aromatiques comme l'(éthoxy-1 éthoxy)-2 phényl-2 acétonitrile (43), nous n'avons pas pu obtenir les aldéhydes α-hydroxylés correspondants. Ceci peut être expliqué en admettant que dans ces deux systèmes la formation d'un anion en position 2 des deux composés est facile. Dans le premier cas l'anion est stabilisé par la délocalisation de la double liaison en position 2,3 et dans le second cas c'est le noyau phényle qui stabilise l'anion formé.



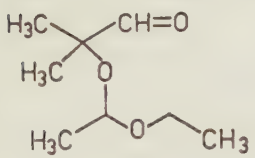
42

43

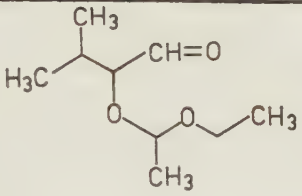
La possibilité de formation des anions, mentionnés plus haut, est supportée par l'exemple de la condensation benzoinique des aldéhydes aromatiques[63]. Il est évident, du fait que cette réaction a lieu, sans la protection de groupement aryle stabilise considérablement l'anion formé. D'autre part, des travaux effectués par Stork[64] et Hünig[66] indiquent que la déprotonation en ∝ du groupement nitrile, des cyanhydrines protégées est plus facile pour les cyanhydrines, provenant des aldéhydes aromatiques que pour ceux, provenant des aldéhydes aliphatiques. Le fait que les rendements en aldéhydes, obtenus par les réductions avec les hydrures mixtes d'aluminium différentes, soient les meilleurs pour les réductions effectuées avec l'hydrure mixte di(méthoxy-2 éthoxylé) de sodium et d'aluminium, constitue une découverte surprenante (voir le tableau No IV).

Tableau No IV: Rendements des réductions des acétals cyanhydrines avec les différents réducteurs.

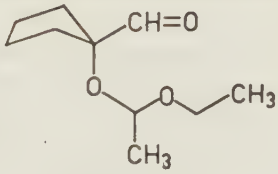
Réducteur	(44)	(45)	(46)
$LiAlH(OC_2H_5)_3$	37%	39%	31%
$LiAlH_4$	38%	50%	-
$NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$	57%	-	63%



44



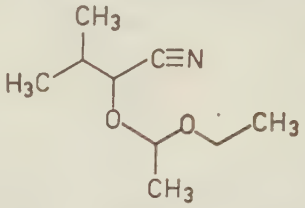
45



46

L'hydrure mixte di(méthoxy-2 éthoxylé) de sodium et d'aluminium est en effet connu comme un réactif capable de réduire les nitriles aliphatiques en amines aliphatiques[61,62]. Les rendements de ces réactions sont assez faibles. C'est par contre un bon réducteur des nitriles aromatiques, donnant les amines correspondantes avec de bons rendements[66-68]. Il en va de même pour l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. Nous avons donc obtenu des rendements inférieurs avec le réactif qui devrait être très sélectif justement pour les réductions partielles des nitriles en aldéhydes[55-59]. L'impossibilité de connaître la composition exacte de la solution de l'hydrure mixte triéthoxylé de lithium et d'aluminium est probablement à l'origine de cette particularité. En effet, cette solution est un mélange des hydrures mono-, di- et trisubstitués. Le rapport global entre les groupements hydrures et les atomes d'aluminium, déterminé par Brown[56], est égal à 1.

Par ailleurs, nous avons suivi la réduction de 1'(éthoxy-1 éthoxy)-2 méthyl-3 butyronitrile (47) avec l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium en fonction du temps. La réduction a été faite à -40°C dans l'oxyde diéthylique.



47

Le rendement maximum de cette réduction est atteint seulement 2 heures après la fin de l'addition du réducteur (voir le tableau No V, page 31). Après ce laps de temps, il diminue de nouveau, car la réaction se poursuit en faveur de la réduction totale.

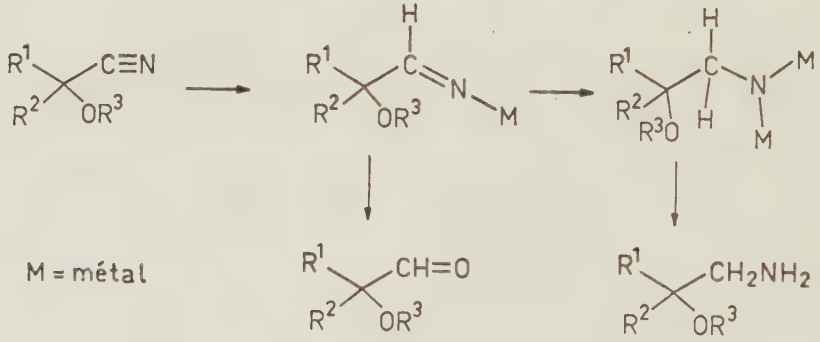
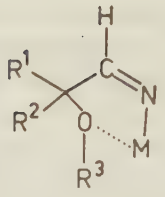


Tableau No V: Evolution du rendement de la réduction d'(éthoxy-1 éthoxy)-2 méthyle-3 butyronitrile (47) avec l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium en fonction du temps

Temps de réaction [min]	Quantité d'aldéhyde [g][1)]	Rdt %
0	0,040	3,9
30	0,061	6,1
60	0,054	5,3
120	0,409	40,9
240	0,173	17,0
300	0,098	9,6
420	0,089	8,7

1) Ici, comme il s'agit de déterminer l'évolution de la réaction et non pas la valeur absolue du rendement, le facteur le calibration entre le "standard interne" et le produit n'a pas été déterminé. On le met arbitrairement égal à 1.

On peut trouver une évolution similaire à celle-ci, p. ex. dans la réduction des imidazolides en aldéhydes[70)]. Le fait que la vitesse de réduction ne permette pas au réactif d'être consommé immédiatement devrait, normalement, entraîner une réduction subséquente en amine, puisque les réactifs utilisés réduisent les nitriles en amines, comme mentionné plus haut. Si ce n'est pas le cas, ou seulement partiellement, il faut admettre que l'intermédiaire de la réduction après addition d'un équivalent de réactif est stabilisé d'une manière ou d'une autre, et ne permet pas l'attaque du deuxième ion hydrure. En effet, l'un des oxygènes de l'cétal cyanhydrine peut interagir avec le métal fixé sur l'azote, stabilisant ainsi l'intermédiaire de la réaction, comme p. ex. 48.

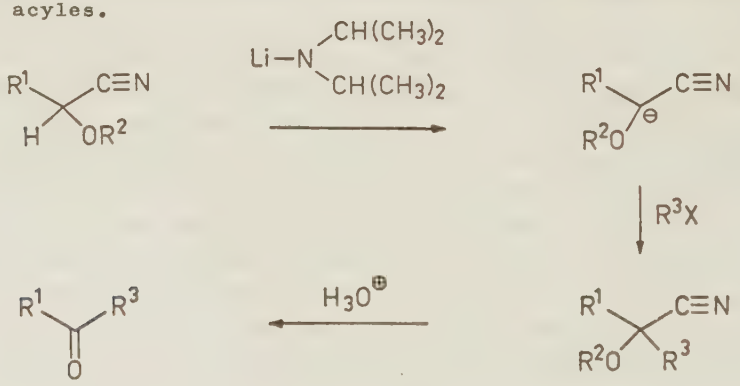


48

Mentionnons aussi que l'utilisation d'autres groupements de protection, notamment le méthoxy-2 isopropènyle (qui a l'avantage d'être symétrique et de ne pas former de mélanges diastéréomèriques) et le tétrahydropyrannyl-2, n'a pas donné de résultats satisfaisants. La raison peut être recherchée dans la facilité d'hydrolyse des acétales cyanhydrines, préparés à l'aide de ces groupements.

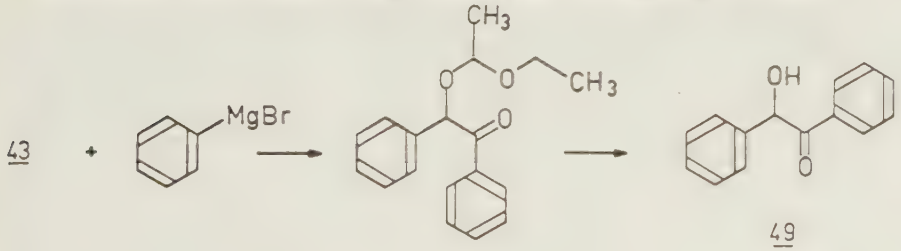
Ce travail a concerné l'action des hydrures mixtes sur les acétals cyanhydrines. Nous avons pu constater qu'une réduction du groupement nitrile à lieu et qu'il est possible d'arrêter cette réduction au stade d'aldéhyde. Quelles possibilités synthétiques les acétales cyanhydrines nous offrent encore?

La déprotonation en α du groupement nitrile des acétals cyanhydrines a été étudiée et utilisée pour la formation des anions acyles.



Il existe trois méthodes qui utilisent cette déprotonation: la méthode de Stork[64], utilisant les acétals cyanhydrines et le diisopropylamidure de lithium et la méthode de Kalir[71] qui utilise le même genre de substrats et une déprotonation par l'hydrure de sodium dans le diméthylsulfoxide. La troisième méthode, celle de Hünig[65], utilise les cyanhydrines, protégées sous forme des éthers triméthylsilylés et le même réactif de déprotonation que la méthode de Stork. La méthode de Stork a le mérite d'être générale et utilisable pour les composés aliphatiques et aromatiques. Les méthodes de Hünig et Kalir sont utilisables seulement dans la série aromatique. La déprotonation est possible par l'emploi d'un réactif très basique (le diisopropylamidure de lithium ou l'hydrure de sodium) dans des solvants polaires. Les réducteurs (hydrures mixtes) que nous avons utilisés ont unt basicité moindre. Nous avons vu qu'ils choisissent le groupement nitrile comme cite réactionnel.

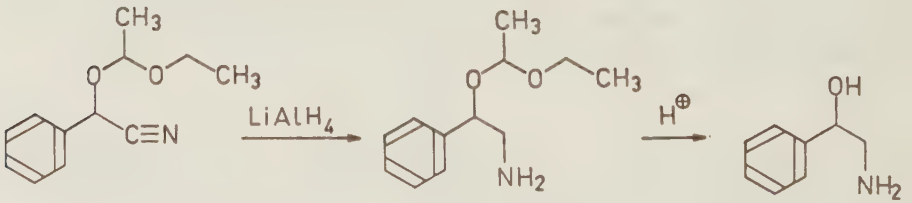
Il nous a paru intéressant de rechercher si les réactifs de Grignard, étant moins basique que le diisopropylamidure de lithium (et possédant un autre cation, ce qui peut jouer un rôle important), additionnent sur le groupement nitrile. Le fait que, dans les réactions des nitriles simples avec les réactifs de Grignard[72], ces derniers additionnent sur le groupement nitrile, supporte cette hypothèse. Nous avons effectivement trouvé uniquement l'addition sur le groupement nitrile. La formation quantitative d'oxo-2 diphényl-1,2 éthanol (49), préparé à partir d'acétal cyanhydrine (43) et de bromure de phénylmagnésium, constitue un exemple typique.



49

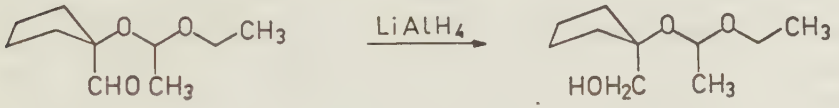
Cette réaction permet d'obtenir non seulement les cétones α-hydroxylées "symétriques" (possèdant les deux restes identiques) mais aussi ceux qui possèdent les deux restes différents l'un de l'autre. Les deux réactions mentionnées, celle de Stork et l'addition des réactifs de Grignard, constituent un example où, en changeant la basicité des réactifs, on peut choisir le lieu d'attaque sur la molécule.

Une autre transformation éventuelle est la réduction en amines du groupement nitrile des acétals cyanhydrines. Cette réduction est possible pour les nitriles simples. Elle n'est pourtant appliquée que pour les réductions des nitriles qui sont liés directement à un noyau aromatique, ou ceux qui ne possèdent pas d'hydrogènes acides en position α du groupe nitrile. En effet, les mauvais rendements obtenus avec les nitriles aliphatiques dans les travaux de Černý[68,74] et de Brown[73], rendent l'utilisation de cette réduction inintéressante. Dans certains cas, en diminuant la basicité du réactif de réduction par l'addition de chlorure d'aluminium, les rendements de la réduction sont améliorés[75]. Dans le cas des acétals cyanhydrines, la situation est différente. En effet, l'acétal cyanhydrine (43) est réduit en son amine correspondante avec un très bon rendement. Cette réduction exige l'utilisation de l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium en excès et une température relativement élevée (reflux dans l'oxyde diéthylique).



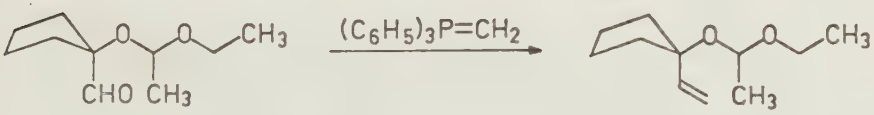
43

Les aldéhydes α-hydroxylés, obtenu par la réduction partielle des acétals cyanhydrines, peuvent être réduits à leur tour en alcools correspondants. Pour exemplifier cette réduction, nous avons préparé l'hydroxyméthyl-1 (éthoxy)-1 cyclopentanecarbaldéhyde (46) avec l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. Cette réduction conduit donc, en général, à des diols qui portent un groupement protectionnel sur l'hydroxyle le plus encombré. Normalement, la préparation de ce type de diols, par la protection du diol libre, est difficile à réaliser. Notre méthode constitue donc une voie synthétique de premier ordre.



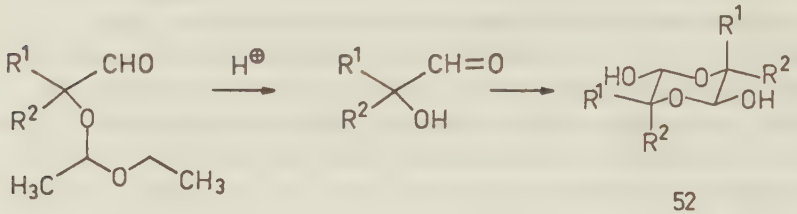
46 50

Une confirmation d'utilité de la réduction partielle comme d'une voie éventuelle de notre synthèse de la sphingosine serait d'établir que la réaction des aldéhydes obtenus avec les ylures de phosphore conduit effectivement à des alcools oléfiniques. Ceci est le cas pour notre exemple. Lorsque l'aldéhyde (46) est soumis à l'action de triphénylphosphoniométhylure dans les conditions de la réaction de Wittig, il donne l'éthenyl-1 (éthoxy-1 éthoxy)-1 cyclopentane (51), avec un bon rendement.



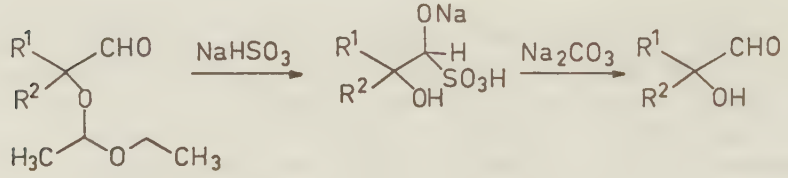
46 51

Le groupement protectionnel des produits obtenus dans ces différentes réactions peut être facilement enlevé, par hydrolyse acide[76]. Dans le cas des aldéhydes ∝-hydroxylés, les produits libérés dimérisent pour donner des dioxannes-1,4 substituées 52.



52

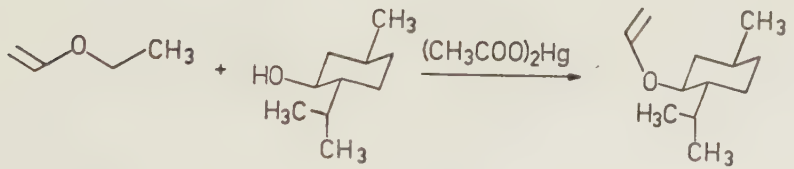
On peut aussi éliminer le groupement de protection des aldéhydes ∝-hydroxylés par l'action de l'hydrogénosulfite de sodium, suivie par un traitement au carbonate de sodium aqueux[77]. L'élimination s'effectue probablement pendant le traitement à l'hydrogénosulfite de sodium.



Les dimères formés sont des solides relativement stables. Leur point de fusion n'est probablement rien d'autre que la monomérisation. Après avoir fondu, ces composés se resolidifient après un laps de temps assez long (14 h).

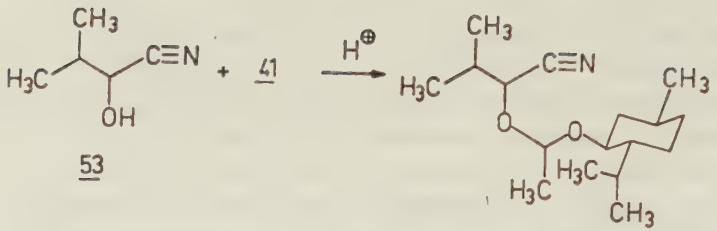
Qu'en serait-il avec l'utilisation des acétales cyanhydrines pour le contrôle de la stéréochimie du centre asymétrique, se situant en ∝ de groupement nitrile ? Nous avons déjà étudié la possibilité d'influencer la stéréochimie d'un centre asymétrique, pendant la réduction d'un oxo-2 nitrile, ceci par une induction de centre asymétrique adjacent (voir sur les

pages 13-20). Une autre possibilité d'influencer la configuration du centre optiquement actif d'une cyanhydrine serait de protéger cette dernière avec un groupement optiquement actif. Une telle cyanhydrine, resp. ce mélange diastéréomèrique, peut être déprotonée en position ∝ du groupement nitrile, en utilisant les conditions réactionnelles élaborées par Stork[64]. On obtient, après un temps d'équilibration, en majeure partie l'anion qui est thermodynamiquement le plus stable. Après l'hydrolyse, un des diastéréomères sera présent en plus grande quantité que l'autre. Le groupement menthyle fournit un très bon exemple de groupement de protection de ce genre, car il peut être préparé à partir de menthole qui existe sous ces deux formes enantiomèriques (+) et (-). Pour pouvoir protéger le groupement de la cyanhydrine avec le groupement en question, sous forme de son acétal, il a fallu synthétiser le menthoxy-éthylène (41). Celui-ci peut être préparé, à partir de (-) menthole et d'éthoxy éthylène, en utilisant la prescription générale de transéthérification, catalysée par l'acétate de mercure[78].



41

L'éther vinylique (41) fournit avec l'hydroxy-2 méthyl-3 butyronitrile (53) le mélange diastéréomèrique de (menthoxy-1 éthoxy)-2 méthyl-3 butyronitrile (54). Cette préparation est effectuée selon la méthode utilisée pour la protection des cyanhydrines mentionnées plus haut.



53 + 41 → 54

Nous avons procédé à une déprotonation de l'acétal cyanhydrine (54), selon la méthode utilisant le diisopropylamidure de lithium[64]. Après un temps d'équilibration et après l'hydrolyse, le rapport des diastéréomères reste inchangé. On peut expliquer ce résultat de deux manières différentes. L'explication la plus vraisemblable est que l'induction de la région optiquement active du groupe menthyle est trop faible. En effet, cette induction diminue drastiquement avec la distance des centres en question. Dans le cas considéré elle est de quatre liaisons C-O. L'autre explication est fondée sur l'existence d'un équilibre thermodynamique du mélange des diastéréomères d'acétal cyanhydrine (54), lors de sa formation. Ce raisonnement est peu probable car le centre asymétrique de (53) reste inchangé pendant la protection.

3. SYNTHESES AVEC LA SERINE

3.1 Protection de la sérine

En développant les voies possibles de la synthèse de la sphingosine avec les substances modèles, nous nous sommes concentrés sur la réduction partielle des acétales cyanhydrines. Nous avons utilisé un certain nombre des réactifs. Il faut maintenant concevoir la protection de la sérine de façon à ce quelle résiste à ces réactifs. Les critères pour le choix des groupements protectionnels sont donc les suivants:

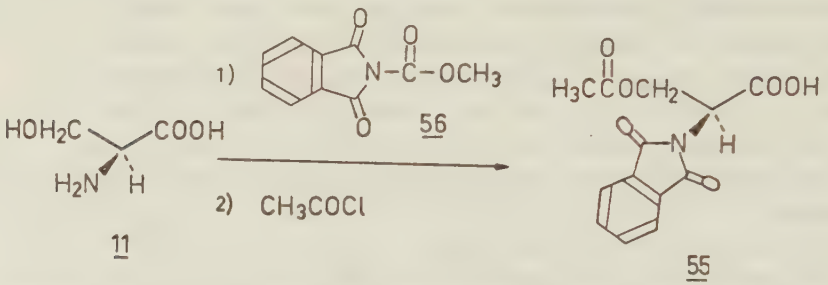
1) La protection et le déblocage de (11) doivent être effectués sans une racémisation du centre optiquement actif en position 2.

2) Le système de protection doit résister à un milieu faiblement acide, utilisé lors de l'élimination du groupement protectionnel acétal, et au milieu basique, utilisé lors de la réduction avec les hydrures mixtes.

3) Il faut éviter d'utiliser, dans les groupements de protection, des fonctions qui sont réductibles avec, notamment, l'hydrure mixte di(méthoxy-2 éthoxylé) de sodium et d'aluminium.

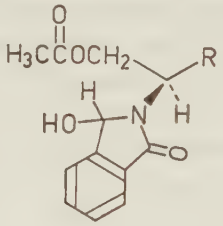
Les deux groupements fonctionnels (le groupe amino et le groupe hydroxyle) de la sérine doivent être protégés. S'il est relativement facile de satisfaire aux deux premières conditions, il est assez difficile de trouver les systèmes qui ne sont pas attaqués par les hydrures mixtes d'aluminium. En tenant compte des exigences mentionnées précédemment, nous avons utilisé plusieurs systèmes de protection. Le premier utilise le groupement phtaloyle pour la protection du groupement amino et le groupement acétyle pour protéger l'hydroxyle. L'acide (2S) acétoxy-3 phtalimido-2 propionique (55) peut être préparé dans sa

forme énantiomériquement pure, en deux étapes. L'acide aminé libre (11) est d'abord phtaloylé à l'aide de N-méthyloxycarbonylephtalimide (56) et acétylé par la suite avec le chlorure d'acétyle[79].



11 56 55

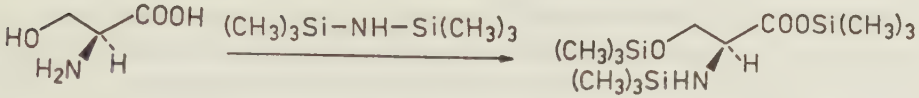
Par la suite nous avons du abandonner l'idée d'utiliser le produit (55) car il ne résiste pas au traitement à l'hydrure mixte de lithium et d'aliminium. En effet, d'après [80], ce composé subit la réduction d'un des groupements carbonyles, pour donner le produit de réduction 57.



57

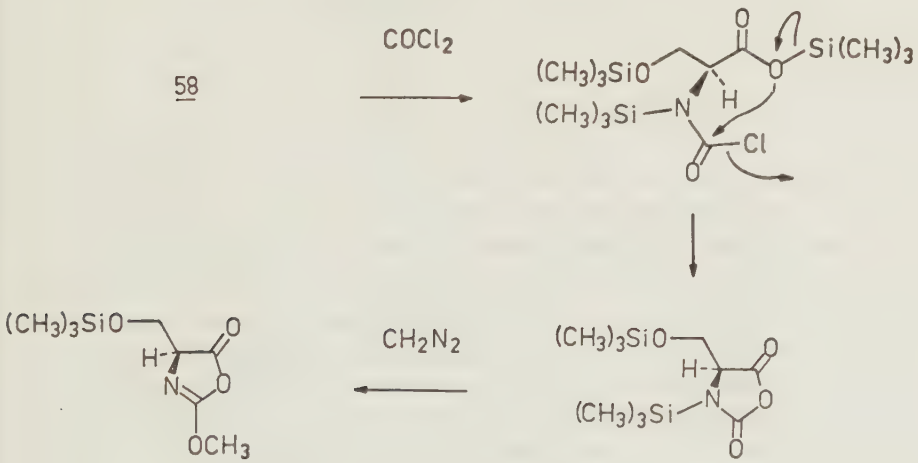
Une autre possibilité de protection est la préparation d'un dérivé de (11), possédant tous les groupements fonctionnels protégés par les groupements triméthylsilyles. La protection par les éthers silylés est couramment utilisée dans la chimie des acides aminés. Les réactifs de sililation les plus courants sont le chlorure de triméthylsilyle[81], le

N-triméthysilyldiéthylamine[82] ou l'hexaméthyl-1,1,1,3,3,3 disilazane. Ce dernier réagit avec l'acide aminé (11) pour donner le triméthylsilyle ester d'acide (2S) N-triméthysilylamino-2 O-triméthylsilyloxy-3 propionique (58).



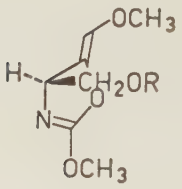
11 58

C'est un liquide visqueux, distillable et extrêmement sensible à l'humidité. Par réaction avec le phosgène (en solution dans le tétrahydrofuranne)[83], il forme le (4S) dioxo-2,5 (O-triméthylhydroxyméthyl)-4 oxazolidine (59). Cette oxazolidine est soumise, par la suite, à l'action du diazométhane en solutions dans le dioxanne. Le diazométhane réagit avec le composé (59) sous sa forme énolique, en position 2, formant ainsi le (4S) méthoxy-2 oxo-5 (O-triméthylsilylhydroxyméthyl)-4 oxazoline-2 (60).



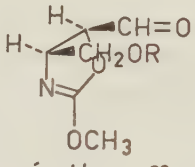
60 59

Formellement, le groupement carbonyle de (60) fait partie d'une lactone. Nous nous sommes posés la question de savoir si ce groupement peut réagir avec les ylures de phosphore. Normalement, dans les systèmes à chaîne ouverte, le groupement ester n'est pas assez réactif envers les ylures de phosphore. Ici un essai est justifié, en considérant que la structure cyclique et l'appartenance de l'oxygène du cycle à un groupement iminoester pourrait rendre le groupement carbonyle assez réactif et de ce fait la réaction avec le triphénylphosphoniométhoxyméthylure possible. On obtiendrait ainsi l'enéther (61) qui n'est rien d'autre que le précurseur de l'aldéhyde (62).

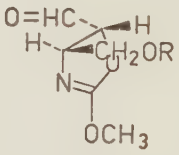


61

R = $Si(CH_3)_3$



érythro - 62



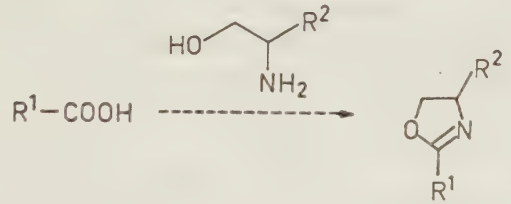
thréo - 62

Dans la transformation de l'enéther (61) en aldéhyde (62), le futur centre asymétrique sur le carbone 5 fait partie, comme d'ailleurs le centre asymétrique déjà présent, d'un système cyclique rigide. L'influence du centre asymétrique présent va être de ce fait augmentée. Une analyse conformationnelle indique que le produit érythro (produit désiré) sera probablement majoritaire dans le mélange formé. En effet, la protonation peut être effectuée de chaque côté du cycle oxazoline-2. Pour former le produit thréo elle

doit être effectuée par la face la plus encombrée, du fait de la présence du groupement triméthylsilylhydroxyméthyle.

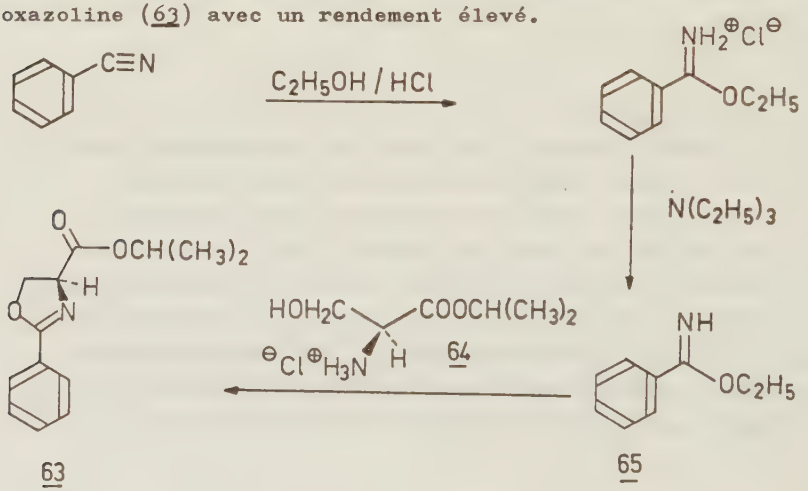
Malheureusement, le seul produit que nous avons isolé a été le sel de phosphonium, correspondant à l'ylure de départ. La réactivité du groupement carbonyle n'est donc pas suffisante. Le produit (60) est déprotoné, par l'ylure, en position 4. Cette voie, bien qu'attrayante du point de vue stéréochimique, a dû être abandonée.

Une autre possibilité de protéger l'acide aminé (11) est l'utilisation du système oxazoline-2. La synthèse des composés contenant ce système hétérocyclique a connu un grand développement au cours de ces dernières années. Bien qu'utilisée déjà avant [84-86], surtout en synthèse et notamment dans le domaine des acides aminés [87-90], la chimie de cet hétérocycle a été développée surtous par Meyers et al.[91]. On peut décrire schématiquement sa formation de la manière suivante.



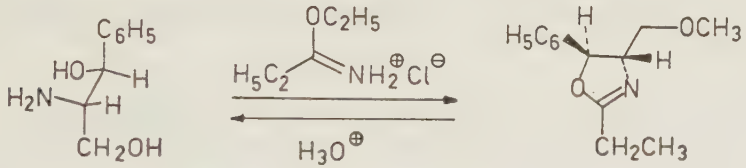
Ainsi ce système peut servir à la protection d'un groupement carboxyle ou d'un α-aminoalcool. Dans les travaux de Meyers, le cycle oxazoline-2 est utilisé comme le protecteur du groupement carboxyle, alors que dans notre cas, nous avons protégé les groupements amino et hydroxyle de la sérine. L'acide, utilisé pour la formation d'oxazoline-2 doit d'abord être transformé en un dérivé réactif comme un isocyanure, ou un nitrile[92-95] ou un iminoéther[88,96]. Nous avons choisi ce dernier pour synthétiser le (4S) isopropyloxycarbonyl-4 phényl-2 oxazoline-2 (63). Le chlorhydrate de l'ester

isopropylique de la L-sérine (64) (produit de départ) est obtenu à partir de l'acide aminé (11), par l'estérification avec l'isopropanol en présence de l'acide chlorhydrique, d'après la prescription utilisée pour son homologue racémique[88]. L'iminobenzoate d'éthyle (65) (un autre produit de départ) est préparé en adaptant la méthode pour la préparation d'iminoacétate d'éthyle décrite par Dox[97]. En utilisant cette prescription, nous avons constaté que la neutralisation de chlorhydrate de l'iminoéther (65) par l'action de l'hydroxyde de sodium aqueux fournit un mélange de l'minoéther (65) et de benzoate d'éthyle, formé par l'hydrolyse de (65). La séparation des composants de ce mélange est assez difficile, car les points d'ébullition des deux produits sont similaires. Pour contourner ces difficultés, nous avons d'abord isolé et purifié le chlorhydrate de (65). Ensuite l'iminoéther (65) est isolé, après une neutralisation avec la triéthylamine anhydre, en utilisant un système de solvents - l'oxyde diéthylique/dichlorométhane - dans lequel le chlorhydrate de triéthyamine se dépose. Ainsi nous avons pu obtenir un produit très pur, ce qui permet d'effectuer la réaction de condensation pour obtenir l'ester oxazoline (63) avec un rendement élevé.



63 65

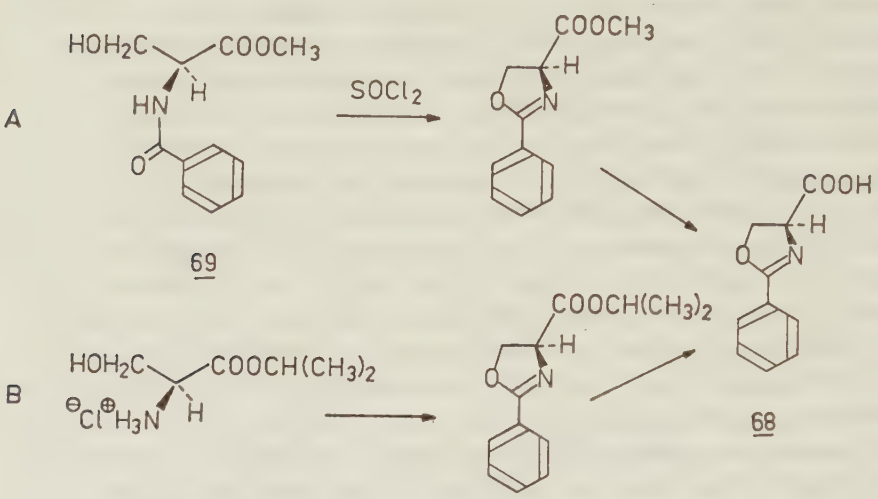
Que devient le centre asymétrique de l'aminoacide de départ (11) pendant la transformation de ce dernier en son homologue protégé (63) et est-il possible d'éliminer le groupement protectionnel pour régénérer l'acide aminé de départ sans changer la configuration sur son carbon asymétrique ? En consultant la littérature nous ne trouvons pas de réponse claire sur ce point. Du point de vue des méchanismes réactionnels, il n'y a pas à priori, de danger d'une racémisation, car l'azote, présent dans le cycle d'oxazoline-2, provient de la molécule de la sérine. Le centre asymétrique n'est donc, en principe, par perturbé. Ceci n'est cependant qu'une spéculation. L'observation de Meyers[98] est une indication que le centre asymétrique en question n'est pas affecté pendant la réaction de protection et pendant l'élimination du groupement protectionnel. Il a en effet observé que le (1S,2S) amino-2 hydroxy-1 méthoxy-3 phényl-1 propane (66) peut être utilisé dans plusieurs réactions de protection consécutives pour former la (4S,5S) éthyl-2 méthoxyméthyl-4 phényl-5 oxazoline-2 (67) sans une racémisation observable.



60 61

Pour déterminer, si dans notre cas, une racémisation a lieu ou non, nous avons procédé de la manière suivante. D'abord nous avons synthétisé, à partir de l'ester oxazoline (63), la (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2 (68). Ce produit a déjà été préparé, dans sa forme énantiomérique pure, par Fry[90] (il l'avait préparé à partir de (2S) (N-benzoyla-mino)-2 hydroxy-3 propionate de méthyle (69), par une

réaction de cyclisation avec le chlorure de thionyle). Nous avons ensuite comparé l'angle de rotation de notre produit avec celui, trouvé par Fry.

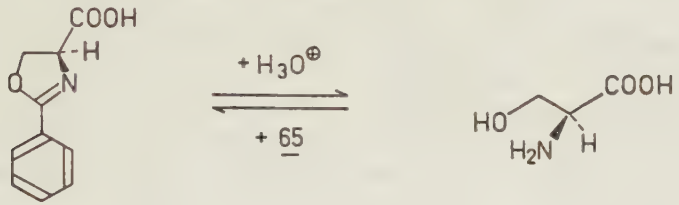


Comparaison des angles de rotation de (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2:

Synthèse	Point de fusion	$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1; pyridine)
A	125 - 126°C	+ 225°
B	127 - 128°C	+ 243°

La mesure d'angle de rotation de l'acide (68) nous donne une valeur plus élevée que celle mesurée par Fry. Ceci est une première indication que le centre asymétrique de la L-sérine reste inchangé pendant la formation du cycle oxazoline-2.

Par la suite nous avons hydrolysé le produit (68), en utilisant des conditions d'hydrolyse acide, élaborées par Meyers[98]. Le produit qui résulte de cette hydrolyse est dégagé par l'action de carbonate de barium, qui forme un précipité avec les anions sulfates, présentes après l'hydrolyse. L'angle de rotation du produit obtenu est identique (à l'erreur de mesure qui est $\pm$ 0,5° près) avec le produit (11) original.

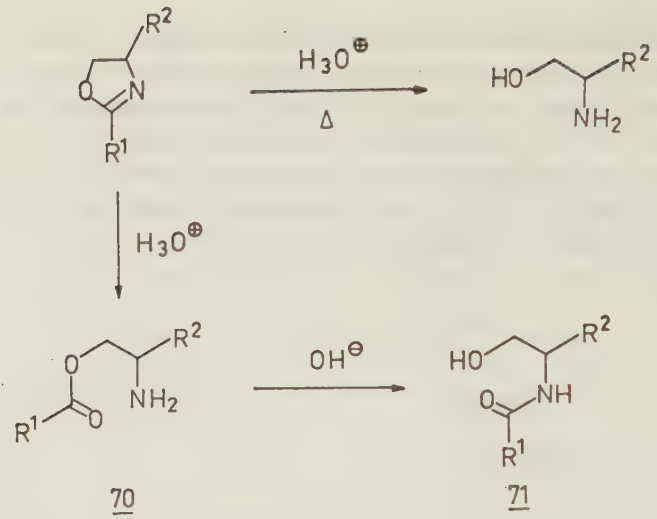


Comparaison des angles de rotation de la L-sérine:

Produit	Point de fusion	$[\alpha]_D^{20}$ (c = 5; 5N HCl)
original	210 - 225°C déc.	+ 16,5°
obtenu	217 - 218°C déc.	+ 15,4°

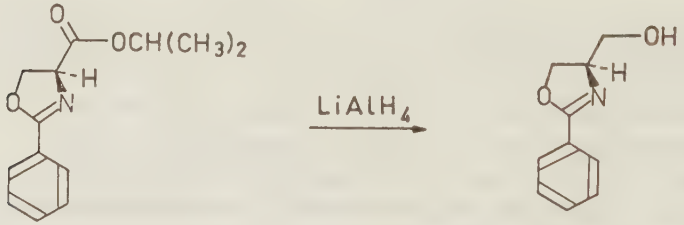
Ces expérimentations nous confirment que la stéréochimie du centre asymétrique de l'ester oxazoline (63) ne change pas au cours de la réaction de protection ni pendant l'élimination du groupement protectionnel et est identique à celle d'acide aminé de départ.

Le cycle oxazoline-2 peut être facilement transformé en O-benzoylaminoalcool 70 ou en N-benzoylaminoalcool 71[88], ou par un traitement acide prolongé, en aminoalcool de départ.



70 71

D'autre part le système oxazoline-2 est absolument inerte envers les réactifs de réduction comme l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. En effet, en soumettant l'ester oxazoline (63) à l'action d'une solution d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans l'oxyde diéthylique, seul le groupement ester est réduit, pour donner le (4S) hydroxy-méthyl-4 phényl-2 oxazoline-2 (72).



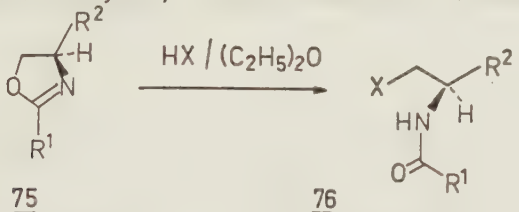
63 72

Ceci est en accord avec l'observation faite par Heidukewych[99]. Il a en effet trouvé que les dérivés de diméthyl-5,5 oxazoline-2 sont totalement inertes envers l'hydrure mixte

de lithium et d'aluminium. Le système de protection par l'oxazoline-2 pourra alors être utilisé aussi dans les réactions de réduction avec les hydrures mixtes d'aluminium.

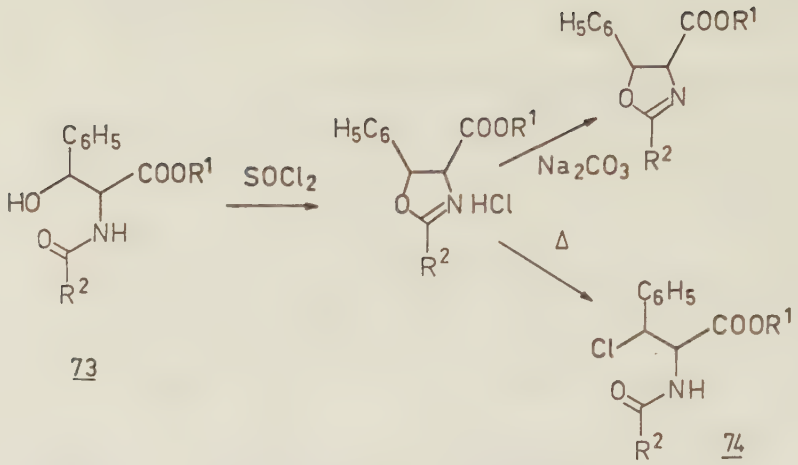
3.2 Transformations de la sérine protégée

La résistance de système oxazoline-2 envers les hydrures mixtes d'aluminium a été déjà mentionée. Une autre propriété intéressante de ce système est son interaction avec les acides minéraux. Le cycle oxazoline-2 est ouvert (voir page 48). Si on utilise une solution d'acide chlorhydrique ou bromhydrique dans l'oxyde diéthylique anhydre, la réaction prend une toute autre voie. L'anion halogénure déplace l'oxyde d'oxazoline-2 dans un déplacement nucléophile avec l'ouverture du cycle, formant ainsi une α-halogénoamine.



75	76
$R^1 = COOCH(CH_3)_2$	$R^1 = COOCH(CH_3)_2$
$R^2 = C_6H_5$	$R^2 = C_6H_5$
X = Cl	X = Br

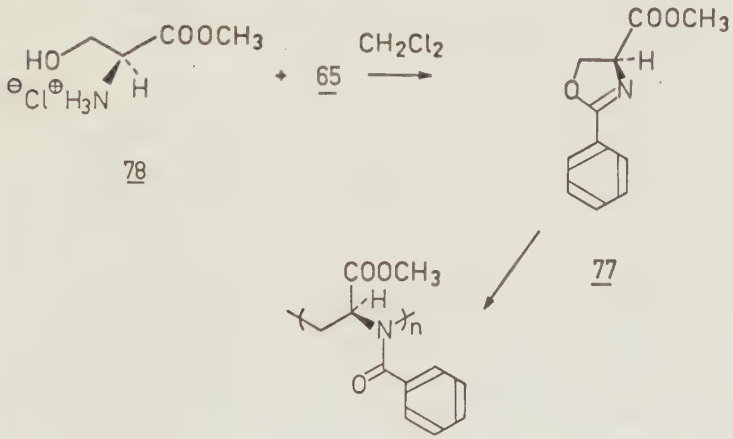
Cette réaction pouvait d'ailleurs être anticipée. Dans le cas d'une réaction d'une α-hydroxyleamine comme p. ex. 73 avec le chlorure de thionyle, il se forme le cycle oxazoline-2[87], si les conditions réactionnelles sont assez douces (basse température et quantités équimolaires de réactifs). Si par contre un excès de chlorure de thionyle est utilisé à des températures élevées, le produit de réaction est l' α-halogénoamine 74. Il est assez raisonable d'admettre que l'intermédiaire de la deuxième réaction est aussi le produit contenant le cycle oxazoline-2, sous forme de son chlorhydrate.



73 74

Dans une étude de cette réaction par résonance magnétique nucléaire du noyau proton[87], un tel produit a effectivement été observé. Le fait que la préparation de (2S) (N-benzoylamino)-2 chloro-3 propionate d'isopropyle (75) ou de (2S) (N-benzoylamino)-2 bromo-3 propionate d'éthyle (76) est possible confirme seulement l'existense de cet intermédiaire. Qu'apporte la possibilité de préparation de ces deux composés à notre synthèse ? On pourra, p. ex. à la fin de la synthèse, préparer le composé α-halogénoaminé au lieu d'éliminer le groupement de protection. Ce composé pourra être à la base de la préparation des dérivés de la sphingosine, possédant, au bout de la partie hydrophyle, des substituants différents.

Les composés contenant le cycle oxazoline-2 peuvent être polymérisés par l'action de certains acides de Lewis, p. ex. le trifluorure de bore[100]. Dans un seul cas, nous avons observé une telle polymérisation, spontanée, ceci pour le (4S) méthoxycarbonyl-4 phényl-2 oxazoline-2 (77). Cette polymérisation de l'ester oxazoline (77), préparé par l'action de l'iminoéther (65) sur le chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-sérine (78), a lieu à basse température (-30°C) et sans catalyseur. L'action catalytique d'une impureté n'est pas à exclure.



Le polymère est une substance présentant l'aspect de la glace. Il est soluble dans le chloroforme et peut être précipité dans le système chloroforme/oxyde diéthylique. Son poids moléculaire, en se basant sur les données de la littérature[101], se situe entre 3500 - 7500. Cette polymérisation du cycle oxazoline-2 est plutôt gênante dans notre travail. Cependant elle n'est pas générale, car elle ne se produit pas avec l'ester isopropylique (63). Cette différence de comportement ne peut pas être expliquée par une différence

structurale entre ces deux produits. Il faut peut être rechercher une explication dans la manière différente dont ces produits ont été préparés (dans le cas de l'ester (63), la méthode biphasique, dérivant de la méthode originale de Elliot[88]) et pour (77), une réaction dans le dichlorométhane[95]).

3.3 Allongement de la chaîne carbonée

La transformation de sérine (11) en un dérivé permettant d'ajouter 1 carbone à la chaîne carbonée, peut être effectuée de plusieurs façons. Nous avons, dans la partie précédente, décrit la formation de l'oxazoline-2 en tant que système protectionnel de la L-sérine.

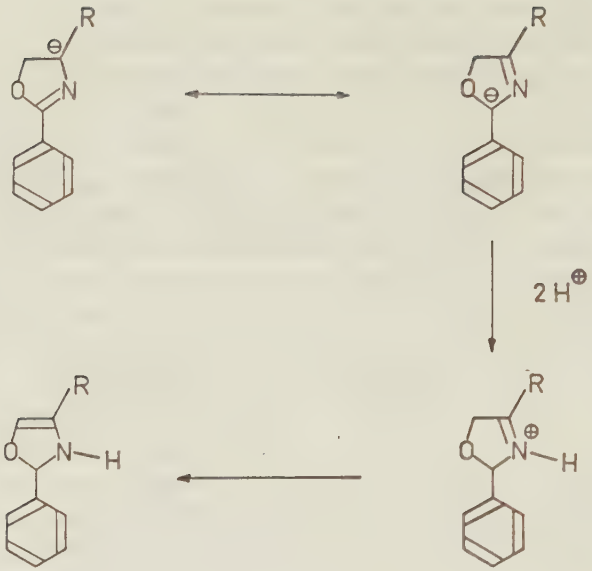
Cet hétérocycle est inerte envers les réactifs de réduction comme l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. Le groupement ester en position 4 de l'ester oxazoline (63) peut être réduit en alcool comme décrit sur la page 47. Le développement récent de réactifs de réduction a permis de préparer des dérivés d'hydrures mixtes qui réduisent directement les groupements esters en aldéhydes correspondant. Deux réactifs peuvent être utilisés pour cette réduction; l'hydrure de di(méthyl-4 pipérazinyl-1) et d'aluminium[102]) et l'hydrure mixte de di(méthoxy-2 éthoxylé) de solium et d'aluminium[77]). Avec ce dernier, les essais de réduction partielle des esters oxazolines (63) et (77) n'ont donné que des mélanges du produit de départ et de l'alcool (72) provenant de la réduction totale. Dans le cas de la réduction avec l'hydrure de di(méthyl-4 pipérazinyl-1) et d'aluminium, la situation est différente.

Ce réactif peut être préparé par une série de réactions à partir de l'hydrure mixte de lithium et l'aluminium. Celui-ci est d'abord transformé en hydrure d'aluminium par réaction avec l'acide sulfurique concentré[103,104]). La substitution de deux hydrures par les molécules de

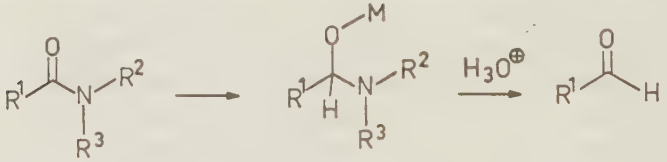
N-méthylepipérazine, dans le tétrahydrofuranne, donne le réactif final. C'est un réactif très doux, permettant de travailler à des températures élevées (reflux dans le tétrahydrofuranne).

Le produit provenant de la réduction de l'ester oxazoline (63) par ce réactif de réduction contient effectivement un groupement formyle en position 4. De plus, une isomérisation avait eu lieu, formant le formyl-4 phényl-2 oxazoline-4 (79).

Le produit de réduction (79) contient l'hétérocycle oxazoline-4. Pour pouvoir expliquer sa formation, il faut admettre une déprotonation préliminaire en position 4. Notons que le réactif de réduction peut agir comme une base. L'anion formé peut se transformer en anion portant la charge négative en position 2, qui est une position benzylique. L'anion benzylique est protoné, pendant l'hydrolyse acide, d'abord en position 2 et ensuite sur l'azote du groupement imino, car l'hydrolyse et l'isolement du produit sont effectués dans des conditions acides. La double liaison du cycle oxazoline prend ainsi une position conjuguée avec le groupement carbonyle de l'aldéhyde. Le produit devient, bien entendu, optiquement inactif. De ce fait, la réduction partielle de l'ester en aldéhyde, comme une voie pour la préparation du précurseur 16 (page 10) se trouve compromise. En effet, la conservation du centre asymétrique présent dans l'ester oxazoline (69) est essentielle.



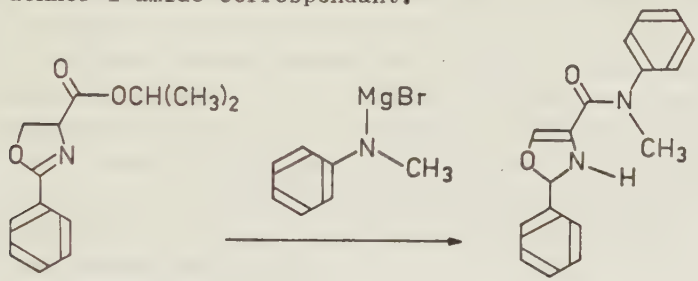
Comme autre éventualité de préparer le précurseur 16 on pourrait considérer la réduction partielle de l'amide secondaire correspondante. En général, si la partie amino du groupement amide est un mauvais groupe de départ, l'intermédiaire de la réduction après l'addition du premier équivalent d'ion hydrure résiste, inchangé, jusqu'à l'hydrolyse, fournissant ainsi l'aldéhyde désiré.



M = métal

Une étude systématique[105] a démontré l'utilité des N-méthyl N-phényl amides comme produits de départ pour ces réductions. La préparation d'amides à partir d'esters est faisable pour autant que le groupement amine soit assez basique et que les

solvants utilisés soient très polaires. Dans notre cas, pour obtenir l'amide correspondante à partir de l'ester oxazoline (63), nous devons recourir à une activation de l'amine. Celle-ci peut être effectuée en formant un composé organométallique résultant de l'interaction entre la N-méthyl N-phénylamine avec le bromure de éthylmagnésium[106]. Le bromure de N-méthyl N-phénylaminomagnésium réagit avec l'ester oxazoline (63) pour donner l'amide correspondant.



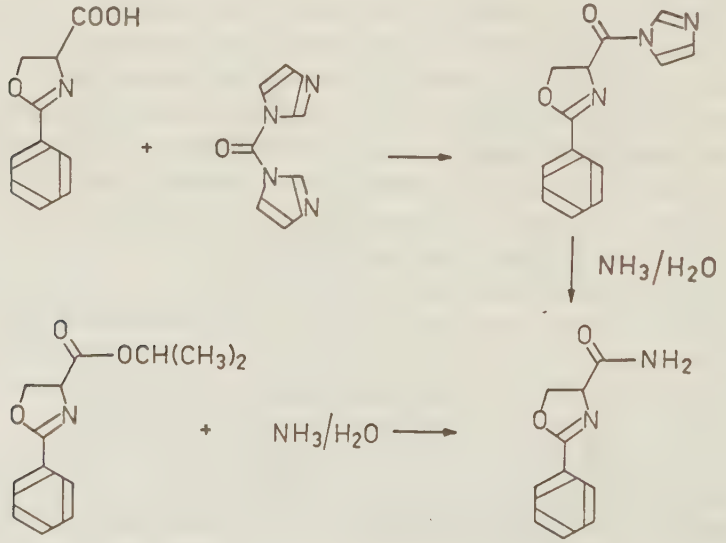
63 80

Malheureusement, comme dans le cas de la réduction partielle de (63) en aldéhyde (79) nous observons aussi une isomérisation de la double liaison qui se déplace de la position 2,3 en position 4,5. On obtient ainsi la (N-méthyl N-phénylcarbamoyl)-4 phényl-2 oxazoline-4 (80). Les raisons de cette isomérisation sont probablement les mêmes que dans le cas précédant. Le composé de magnésium peut agir comme une base et effectuer la déprotonation nécessaire.

A cause de l'isomérisation aisée de l'oxazoline-2 en oxazoline-4, la voie réactionnelle passant par le précurseur 16, page 10, et utilisant la réaction SCOOPY est bloquée. Il faut procéder d'abord à l'allongement de la chaîne carbonée, pour aboutir au précurseur 14, page 10, qui pourra être utilisé dans la réaction de Wittig trans-sélective.

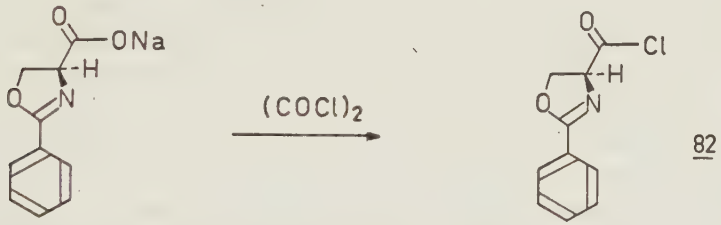
Nous avons déjà décrit la préparation de l'acide oxazoline (68) (page 46). Pour pouvoir effectuer un allongement de la

chaîne carbonée, le groupement carboxyle de (68) doit être transformé en un groupement plus réactif, un halogénure d'acide ou un imidazolide. La préparation des imidazolides, élaborée par Staab[107], est une réaction très douce, s'effectuant dans un milieu neutre. Elle utilise, comme réactif, le carbonyl-N,N' diimidazole qui est facilement accessible. Le seul produit secondaire de cette réaction est l'imidazole qui peut être facilement éliminé du mélange réactionnel, grâce à sa solubilité dans l'eau. Les imidazolides formés ont une réactivité comparable aux chlorures d'acides. Leur isolement est difficile et on préfère former leurs dérivés stables, p. ex. les amides, pour identification. Nous avons d'abord synthétisé le D,L carbamoyl-4 phényl-2 oxazoline-2 (81), comme produit de référence, par l'action d'une solution d'ammoniaque aqueux sur l'ester oxazoline (63). Ce produit a été comparé avec le dérivé préparé à partir de l'imidazolide de l'acide (68). Les produits préparés par chacune des deux voies sont identiques.



81

Un autre dérivé réactif d'acide (68) est son halogénure d'acide correspondant. Son chlorure d'acide ne peut pas être préparé de la manière habituelle, à savoir à partir de l'acide libre (68) et du chlorure de thionyle. En effet, l'acide chlorhydrique, produit dans cette réaction, forme le chlorhydrate, s'attaquant sur l'azote de l'hétérocycle oxazoline-2. Celui-ci subit l'ouverture du cycle avec la formation du produit chloré, comme on l'a déjà décrit à la page 49. Pour remédier à cet inconvénient nous avons engagé dans la réaction le sel de sodium de l'acide (68). Ce produit est aisément préparé par saponification de l'ester oxazoline (63) dans l'hydroxyde de sodium aqueux. Il contient de l'eau de cristallisation, qu'il perd par le séchage à 150°C sous vide poussé. Le sel de sodium anhydre réagit avec le chlorure d'oxalyle[108] pour donner le (4S) chloroformyl-4 phényl-2 oxazoline-2 (82).



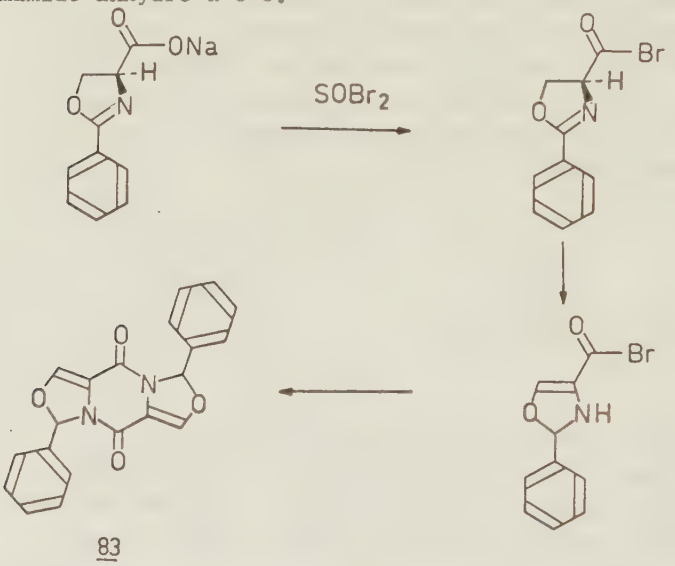
82

Lorsque nous avons traité le chlorure d'acide (82) avec le cyanure cuivreux dans l'acétonitrile, à reflux, nous n'avons isolé que des goudrons. Le milieu très polaire d'acétonitrile et la basicité relativement grande du chlorure cuivreux sont probablement à l'origine de cette polymérisation*. Il a fallu

---

* Il est à noter que le chlorure d'acide (82) est stable, en solution avec le tetrachlorure de carbone, jusqu'à environ 5°C. A température plus élevée, la solution de (82) noircit rapidement. Une mode de décomposition possible est l'attaque de l'azote du cycle d'oxazoline par le groupe chlorure d'acide, avec la formation d'un sel instable d'oxazoline-2 qui se transforme en un produit chloré, analogue à 74. Cette réaction a en effet été décrite par Fry[109] et même au polymères dans notre cas.

chercher d'autres conditions réactionnelles, notamment celles qui permettent de travailler à une température plus basse. Le cyanure cuivreux se dissout dans le diméthylformamide déjà à température ambiante. D'autre part, d'après la littérature, il est connu que les bromures d'acides sont plus réactifs que les chlorures d'acides envers le cyanure cuivreux[34]. Comme la préparation du bromure d'acide, correspondant à (82) est possible à partir de son sel de sodium par l'action de bromure de thionyle, nous l'avons soumis à l'action de cyanure cuivreux dans le diméthylformamide anhydre à 0°C.

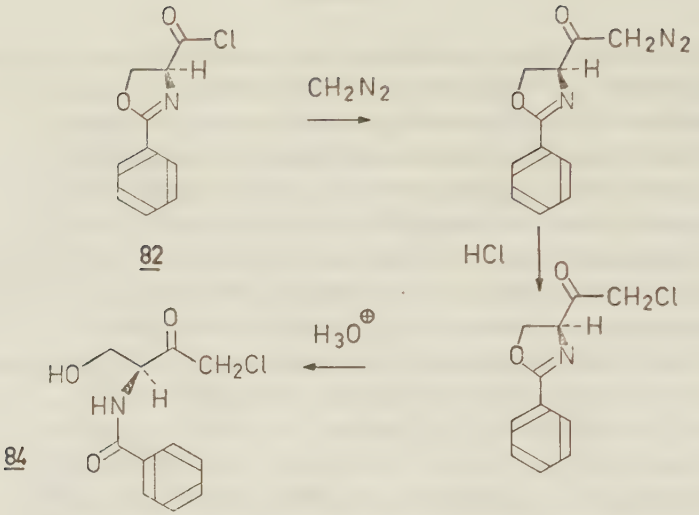


83

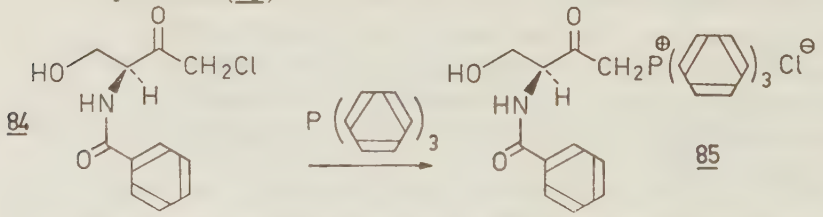
Le produit isolé dans cette réaction, la dioxo-4,9 diphényl-2,7 2,2'H dioxazolo [3,4-e] [3,4-f] pipérazine (83), est en effet le produit de condensation de deux molécules de bromure d'acide correspondant au produit de départ. La double liaison s'isomérise pour former le cycle de l'oxazoline-4. Cette isomérisation a probablement lieu pendant la

réaction avec le cyanure cuivreux et est analogue à celles observées pendant la réduction de l'ester oxazoline (63) en aldéhyde (page 53) et pendant la réaction de ce même ester oxazoline (63) pour former son amide correspondant (page 55). Dans les deux cas précités, cette isomérisation a bloqué la voie pour la préparation du précurseur 16. Dans ce cas elle rend impossible la préparation de l'aldéhyde 14 (page 10) qui devait être utilisé dans la réaction de Wittig trans-sélective. Nous sommes donc obligés d'utiliser la troisième voie d'approche pour la synthèse de la sphingosine. Celle-ci utilise la partie hydrophile, provenant de la molécule de l'acide aminé (11), comme la partie ylure dans la réaction de Wittig. Il faut développer une voie synthétique, permettant de préparer le chlorure α-oxo 15 ou mieux de son sel de phosphonium correspondant. Il n'y a pas de raison de changer le système protectionnel de la sérine.

Le chlorure d'acide (82) est un bon produit de départ dans la synthèse de ce précurseur. Il peut être transformé en son diazocétone, par l'action du diazométhane en solution dans l'oxyde diéthylique. Ce produit est traité, sans isolement, avec une solution d'acide chlorhydrique dans l'oxyde diéthylique. Comme le cycle d'oxazoline-2 est sensible aux acides minéraux et peut former des sels instables avec ces derniers, nous avons utilisé une quantité stoechiométrique d'acide chlorhydrique, à une température de -78°C. Le groupement diazo s'est montré être le plus réactif dans cette réaction. On obtient effectivement le produit désiré, contenant le chlore en position α de carbonyle. Nous avons isolé le produit par une cristallisation dans l'acétone/eau. Cette opération a causé une ouverture du cycle oxazoline-2 qui donne le N-benzoylamino-2 chloro-4 oxo-3 butanol (84) avec un bon rendement.



Cette réaction d'ouverture du cycle oxazoline-2 est en effet bien possible si on considére que des restes d'acide chlorhydrique, présents dans le produit après la réaction d'addition, jouent le rôle du catalyseur. Ce type d'ouverture des cycles oxazoline-2 est effectivement connu, et nous avons, page 49, parlé de deux variantes de cette ouverture. Notons que ce changement dans la structure n'influence pas la suite du travail, car la réaction de Wittig peut être effectuée avec le produit contenant un groupement hydroxyle libre. L'oxo-2 chlorure (84), à cause de la réactivité exeptionnelle d'halogène à côté d'un groupe carbonyle, devrait être facilement combiné avec la triphénylphosphine pour former le sel de phosphonium correspondant (85).



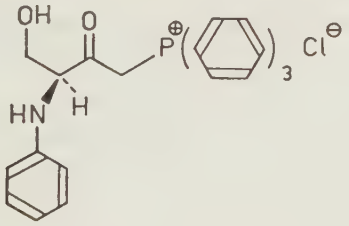
En effet après une réaction entre (84) et la triphénylphosphine dans le dichlorométhane à reflux nous avons obtenu le chlorure de ((4S) phényl-2 oxazoline-2 yl)-4 oxométhyltriphénylphosphonium (85). Le rendement obtenu par rapport à la sérine est 25%.

4. Perspectives

Le sujet de notre travail a été le développement d'une voie synthétique pour la préparation de la sphingosine et de ses dérivés. Ce travail nous a amené, dans le domaine des composés modèle, à étudier différentes réactions des cyanhydrines, protégées sous forme d'acétals. La réduction partielle du groupement nitrile de ces composés, conduisant aux aldéhydes correspondants, est une réaction surprenante, si l'on considère les travaux de Stork[64] qui se basent sur une déprotonation facile en position α de groupement nitrile. Une étude plus approfondie de ces réductions pourrait conduire à une nouvelle méthode de synthèse dans le domaine des sucres.

En ce qui concerne les propriétés de notre système protectionnel, son ouverture, avec les acides minéraux anhydres, pour former les α-halogénoamines pourrait être un moyen d'obtention des dérivés de sphingosine qui contiennent les substituants différents au bout de la partie hydrophyle de la molécule. D'autre part ces composés peuvent servir de produits de départ pour la synthèse de la sphingosine et de ces dérivés, à condition qu'on utilise, comme produit de départ la D-sérine. Une étude pour développer, à partir de ces α-halogénoamines, une synthèse de l'aldéhydes β-amino correspondant, puis de la formation de leurs homoloques α-hydroxylés, pourrait être intéressante.

Notre travail a abouti au sel de phosphonium, possédant un groupement carbonyle qui doit être réduit en alcool après la condensation par la réaction de Wittig.



L'alcool ainsi formé ajoutera un nouveau centre asymétrique à la molécule. Une étude de différents réactifs de réduction pour obtenir l'alcool possédant la configuration voulue (R) et donnant donc le produit érythro, sera nécessaire.

L'isomérisation du cycle oxazoline-2, observée dans plusieurs cas et conduisante aux oxazolines-4, n'a pas d'application directe à notre synthèse. Cependant, une étude plus poussée pourrait éclaircir d'une part le mécanisme de cette isomérisation et d'autre part si après l'hydrolyse acide du cycle oxazoline-4 on peut obtenir un aldéhyde. Si c'est le cas, cette méthode d'isomérisation fournirait une excellente voie de synthèse des aldéhydes à partir des acides.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Généralités

Toutes les substences qui sont mentionnées dans ce travail sans l'indication de leur préparation ou d'une référence bibliographique, proviennent des maisons Fluka AG, Buchs, ou Merck, Darmstadt. La solution d'hydrure mixte di(méthoxy-2 éthoxylé) de sodium et d'aluminium dans le toluène et la solution de n-butyllithium dans le hexane proviennent de la maison Metallgesellschaft AG, Frankfurt a. M.

Les solvants sont séchés de la manière suivante: l'oxyde diéthylique avec le sodium et benzophénone[113]. Le tétrahydrofuranne est d'abord traité avec le chlorure cuivreux, puis préséché avec l'hydroxyde de sodium et ensuite traité avec le sodium et la benzophénone[113]. L'isopropanol et l'éthanol sont séchés avec leur alcoolates de magnésium réspectifs[114]. L'acétonitrile et le benzonitrile sont séchés par l'action de pentoxyde de phosphore[115].

Les chromatographies analytiques en phase gaseuse (CPG.) sont effectuées à l'aide d'appareils Carlo Erba Fractovap G-I 450 et Hewlett - Packard HP 5731 A. Les facteurs de calibration entre le standard et le produit analysé sont déterminés. Toutes les colonnes, utilisées dans CPG. analytique, auxquelles on se référe dans la partie expérimentale sont en acier inoxydable. Les séparations préparatives sont exécutée avec Autoprep A-700. La quantité, injectée en une fois, pour le cas des séparations préparatives, est de 150 µl.

Les spectres de masse (SM.) sont enregistrés à l'aide de l'appareil Bell & Howell CEC 21-490.

Les spectres d'absorption infra-rouge (IR.) sont enregistrés à l'aide de l'appareil Beckman IR-20.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire au noyau hydrogène (^{1}H-RMN.) sont enregistrés avec les appareils Varian A-60A, EM-360 et Bruker HX-90, le tétraméthylsilane (TMS) étant utilisé comme "standard interne". Les spectres, enregistrés avec l'appareil Bruker HX-90 sont signalés, auprès de chaque spectre, dans le texte. Les spectres, utilisant TMS comme "standard externe" sont signalés à l'aide d'un astérisque (*).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire au noyau carbon 13 (^{13}C-RMN.) sont enregistrés avec l'appareil Bruker WP-60, le tétraméthylsilane étant utilisé comme "standard interne" et le tétrachlorure de carbone/chloroforme deuteré = 1 : 1 (v/v) comme solvant.

Les spectres ultra-violet (UV.) sont enregistrés avec l'appareil Leitz-Unicam SP 800.

Les angles de rotation des produits optiquement actif sont mesurés avec l'appareil Perkin-Elmer 141.

Les microanalyses sont déterminées par Dr. K. Eder du Laboratoire microchimique de l'Université de Genève et par M. E. Thommen de l'Institut de Chimie Organique de l'Université de Bâle.

Les points de fusion sont corrigés.

Abréviations utilisées

IR.: s = fort; m = moyen; w = faible; b = bande (forte et large)

RMN.: s = singulet; se = singulet élargi; d = doublet; d x d = doublet de doublet; d x q = doublet de quadruplet; t = triplet; q = quadriplet; hept = heptuplet; m = multiplet

2. Préparation des produits de départ et de référence

2.1 Cis/trans époxy-2,3 butyronitrile (27) et (28)

Le produit est préparé par l'action de cyanure de sodium aqueux sur le chloro-2 propanal[40], selon la littérature[41]. Rdt 17%; Eb. 53 - 55°C/22 mmHg. Litt.[41]: Rdt 17%; Eb. 130°C. Le produit est purifié par CPG. préparative (6m, 30% DEGS, 100°C).

IR. (CH_2Cl_2): 2250 (m, -C≡N); 910 + 735 (2x s, C-O).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 3,3 (m, H du cycle oxiranne); 1,52 et 1,38 (2 d, J = 5 Hz, méthyle, cis et trans).

C_4H_5NO	(83,1)	Calc.	C 57,82	H 6,07%
		Tr.	C 57,91	H 5,97%

2.2 Séparation des isomères cis et trans d'époxy-2,3 butyronitrile (27) et (28)

Les isomères cis (27) et trans (28) sont séparés à l'aide de CPG. préparative (6m, 30% DEGS, 100°C). Les spectres (^{1}H-RMN.) des isomères purs sont mesurés avec l'appareil Bruker HX-90.

cis — ^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 3,47 (d, J = 3,7 Hz, méthine, porteur du groupe nitrile); 3,3 (m, méthine, l'autre); 1,54 (d, J = 5,1 Hz, méthyle).

trans — ^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 3,40 (d x q, J = 5,1 Hz et 2,3 Hz, méthine, porteur du groupe méthyle); 3,19 (d x d, J = 2,3 Hz et 0,3 Hz, méthine, l'autre); 1,38 (d x d, J = 5,1 et 0,3 Hz, méthyle).

2.3 Erythro/thréo hydroxy-2 méthoxy-3 butyronitrile (34)

Le mélange des diastéréoisomères (27) et (28) (0,5g; 6 mmol) est mélangé avec 1 ml de méthanol anhydre. Après l'addition de 0,1 ml d'acide sulfurique conc., le mélange est agité pendant 48 h. La réaction est suivie par CPG. (3m, 20% DEGS, 150°C). Le méthanol restant est évaporé à pression réduite (trompe à eau). Après

l'addition de 1,0 ml d'eau, le produit est extrait deux fois avec 5 ml d'oxyde diéthylique. La solution est séchée avec le sulfate de magnésium, le solvant est évaporé et le résidu est distillé dans un appareil de Hickmann. On isole 0,15 g (22%) de mélange diastéréomèrique de (34); Eb. 160 - 180°C/12 mmHg.

IR. ($CHCl_3$): 3360 (b, hydroxyle); 2805 (m, méthoxyle); 2220 (w, -C≡N); 1180 (s, C-O).

SM.: 115 (1,5%; M^+); 59 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 4,5 (m, méthine, porteur d'hydroxyle); 4,30 (se, hydroxyle); 3,6 (m, méthine, l'autre); 3,46 (s, H du groupe méthoxyle); 1,30 et 1,28 (2 d, J ≈ 6 Hz, méthyle; deux diastéréomères).

2.4 (-) Menthoxy-éthylène (41)

Le produit est préparé selon la méthode générale de transétherification, à partir de (-) menthol, avec l'éthoxy-éthylène et l'acétate de mercure comme le catalyseur[78]; rdt 91%; Eb. 30 - 32°C/0,05 mmHg. Le produit est purifié par CPG. préparative (6m, 30% SE 30, 200°C).

IR. (film): 2900 (s, C-H); 1620 (m, C=C); 1180 (s, C-O).

SM.: 182 (7%; M^+); 55 (100%).

^{1}H-RMN. (sans solvant): 6,24 (d x d, J = 14 Hz et 7 Hz, H éthylèn., près d'O); 4,20 (d x d, J = 14 Hz et 2 Hz, H éthylèn., trans par rapport à l'O); 3,88 (d x d, J = 7 Hz et 2 Hz, H éthylèn. restant); 3,5 (m, méthine, portant le groupe vinyloxy); 2,5 - 0,8 (m, méthines, méthylènes et méthyles de menthyle).

$C_{12}H_{22}O$	(182,3)	Calc.	C 79,06	H 12,16%
		Tr.	C 79,32	H 12,53%

2.5 Iminobenzoate d'éthyle (65)

Le produit est préparé en adaptant la méthode, élaborée pour l'iminoacétate d'éthyle[97]. Dissoudre 206 g (2 mol) de benzonitrile anhydre dans 100 g (2,2 mol) d'éthanol anhydre. Introduire l'acide chlorhydrique gazeux, séché par barbotement dans l'acide sulfurique concentré, pendant 2 h. Le débit de gaz est réglé de manière à ce que la totalité de ce dernier soit absorbée dans le mélange réactionnel (pas de surpression à la sortie d'appareillage). Pendant l'introduction d'acide chlorhydrique, le mélange est réfroidit à l'eau. Attendre, après l'arrêt de l'introduction que le chlorhydrate d'iminobenzoate d'éthyle commence à cristalliser (env. 2 h). Ajouter alors 500 ml d'oxyde diéthylique anhydre en réfroidissant avec un bain de glace. Agiter la suspension formée pendant 3 h. Filtrer le solide, le laver avec 500 ml d'oxyde diéthylique anhydre et sécher sous vide avec le chlorure de calcium pendant 14 h. Suspendre le solide dans 500 ml d'oxyde diéthylique anhydre. Ajouter, en 1 h, 222 g (2,2 mol) de triéthylamine séche dans 500 ml de dichlorométhane. Agiter la suspension pendant 2 h. Filtrer le chlorhydrate de triéthylamine formé. Distiller d'abord les solvants et ensuite le produit avec une colonne Widmer de 30 cm. Rdt 231 g (78%); Eb. 98 - 100°C/12 mmHg.

IR. (CH_2Cl_2): 3400 (m, N-H); 2940 (s, C-H); 1700 + + 1605 + 1590 (3x s, C=N); 1020 (s, C-O).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 8,1 - 7,2 (m, H aromat.); 4,31 (q, J = 7 Hz, méthylène); 1,26 (t, J = 7 Hz, méthyle).

3. Synthèses avec les composés modèle

3.1 Stéréochimie de la réduction de (3S) méthoxy-3 oxo-2 butyronitrile (24)

3.1.1 Acide (2S) méthoxy-2 propionique (21)

Une solution d'hydroxyde de potassium (60,0 g; 1,07 mol) dans 70,0 g d'eau est ajoutée, goutte à goutte, à 40,0 g (0,44 mol) d'acide (2S) hydroxy-2 propionique (acide (+) lactique), refroidi à 0°C (bain de glace), pendant 1 h. Après 30 min d'agitation à 0°C, le sulfate de diméthyle (32,0 g; 0,25 mol) est ajouté. La durée d'addition est de 4 h. Une acidification avec l'acide sulfurique 6 N jusqu'à pH = 1 (papier pH) produit un précipité de sulfate de potassium qui est filtré. Le mélange est extrait avec 3 x 100 ml d'oxyde diéthylique et séché avec le sulfate de magnésium. Le solvant est distillé avec une colonne Widmer de 30 cm. La phase aqueuse est soumise à une extraction liquide-liquide dans un appareil selon Kutscher-Steudel avec l'oxyde diéthylique, pendant 14 h. Après distillation du solvant, les deux parties organiques sont réunies et distillées (colonne Vigreux de 10 cm). On isole 9,9 g (21%) de (21); Eb. 83 - 86°C/12 mmHg. Par redistillation avec la colonne Fischer (taux de reflux 10 : 1) on obtient le produit pur; Eb. 90 - 91°C/15 mmHg.

^{1}H-RMN. (sans solvant): 9,20 (s, H carboxylique); 3,85 (q, J = 6 Hz, méthine); 3,27 (s, méthoxy); 1,40 (d, J = 7 Hz, méthyle).

$[\alpha]_D^{20}$ = - 94,1° (c = 1,2; éthanol); litt[37]: $[\alpha]_D^{20}$ = - 72,0° *

---

*La différence dans les valeurs des angles de rotation peut être justifiée par le fait que dans notre cas nous mesurons l'angle de rotation d'une solution de (21), le produit est donc solvaté, alors que Purdie et Irvine, dans[37], ont mesurés l'angle de rotation du produit pur.

3.1.2 (3S) méthoxy-3 oxo-2 butyronitrile (24)

Mettre en suspension 9,5 g (107 mmol) de cyanure cuivreux dans 40 ml d'acétonitrile anhydre chauffé à son point d'ébullition, sous atmosphère d'azote. Ajouter 7,8 g (64 mmol) de chlorure d'acide (2S) méthoxy-2 propionique[37] (Eb. 36 - 38°C/41 mmHg) et porter le mélange à reflux pendant 10 min. Le cyanure cuivreux se dissout pendant cette opération. Distiller ensuite l'acétonitrile à une pression de 180 mmHg. Extraire le résidu pendant 2 h avec 10 ml d'oxyde diéthylique anhydre. Distiller le résidu avec une colonne Vigreux de 10 cm. Rdt 3,4 g (47%); Eb. 32 - 35°C/12 mmHg.

IR. (CH_2Cl_2): 2820 (m, méthoxyle); 2240 (w, -C≡N); 1770 (s, C=O).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 3,96 (q, J = 7 Hz, méthine); 3,50 (s, méthoxyle); 1,35 (d, J = 7 Hz, méthyle).

3.1.3 Erythro/thréo (3S) hydroxy-3 méthoxy-3 butyronitrile (23)

Dissoudre 1,2 g (11 mmol) de (3S) méthoxy-3 oxo-2 butyronitrile dans 10 ml de tétrahydrofuranne anhydre, sous atmosphère d'azote. Ajouter 0,41 g (11 mmol) de borhydrure de sodium. Après 48 h d'agitation à 25°C, évaporer le tétrahydrofuranne à pression réduite (trompe à eau). Ajouter 20 ml de dichlorométhane et 10 ml d'acide sulfurique 1 N. Agiter pendant 30 min. Séparer les deux phases, laver la phase organique avec 10 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium 0,5 N, puis 3 x 5 ml d'eau. Sécher avec le sulfate de magnésium et distiller le solvant avec une colonne Vigreux de 10 cm, à 12 mmHg. La distillation du résidu dans l'appareil de Hickmann donne 0,50 g (42%) de mélange des diastéréomères (23); Eb. 160 - 175°C/12 mmHg. Ce mélange des produits érythro et thréo est comparé, par CPG. (3m, 20% DEGS, 150°C), avec le produit thréo, racémique, préparé à partir de cis époxy-2,3 butyronitrile, utilisant la préscription de 2.3.

Le rapport érythro : thréo = 0,85.

IR. ($CHCl_3$): 3340 (b, hydroxyle); 2840 (m, méthoxyle); 1100 (s, C-O).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 5,08 (s, hydroxyle); 4,45 et 4,42 (2 d, J = 5 Hz, méthine, porteur d'hydroxyle; 2 diastéréomères).

3.2 Transformations dans la série des cyanhydrines

3.2.1 Préparation des acétals cyanhydrines

3.2.1.1 a) (Ethoxy-1 éthoxy)-2 méthyl-3 butyronitrile (47)

Ajouter l'éthoxy-éthylène (4,5 g; 62 mmol) à un mélange de 5,0 g (51 mmol) d'hydroxy-2 méthyl-3 butyronitrile[110] avec une goutte d'acide chlorhydrique conc., pendant 10 min. Laisser réagir à température ambiante pendant 14 h. Ensuite ajouter 10 ml de triéthylamine anhydre, agiter pendant 20 min, filtrer et fractionner avec une colonne Vigreux de 30 cm. Rdt 8,1 g (97%); Eb. 70 - 72°C/12 mmHg. Le produit est purifié par CPG. préparative (6m, 20% DEGS, 110°C).

IR. (film): 2970 (m, C-H); 1080 + 1050 (2x m, C-O).

SM.: 170 (0,5%; M^+-H); 28 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 4,8 (m, méthine, porteur de groupe méthyle); 4,18 et 4,00 (2 d, J = 6 Hz, méthine, porteur de groupe cyano; 2 diastéréomères); 3,5 (m, méthylène); 2,0 (m, méthine restant); 1,2 (m, méthyles).

$C_9H_{17}NO_2$ (171,2) Calc. C 63,13 H 10,01%
Tr. C 63,58 H 10,34%

3.2.1.1 b) (Tétrahydropyrannyl-2 oxy)-2 méthyl-2 butyronitrile (86)

Ajouter à un mélange de dihydropyranne-2,3 (126,0 g; 750 mmol) avec une goutte d'acide chlorhydrique conc., 50,0 g (500 mmol)

d'hydroxy-2 méthyl-3 butyronitrile[110], goutte à goutte. Après 14 h à température ambiante, neutraliser le mélange avec 1,0 ml de triéthylamine anhydre. Fractionner le mélange réactionnel avec la colonne Widmer de 30 cm. On obtient 89,5 g (98%) du (86); Eb. 80 - 81°C/12 mmHg.

SM.: 182 (0,5%; M^+-H); 85 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 5,0 (m, méthine acétalique); 4,28 (d, J = 6 Hz, méthine, porteur de groupe cyano); 3,6 (m, méthylène adjacent au groupe méthine); 2,1 (m, méthine restant); 1,7 (m, trois méthylènes restants); 1,17 et 1,13 (2 d, J = 6 Hz, deux méthyles; 2 diastéréomères).

3.2.1.1 c) (Méthoxy-1 méthyl-1 éthoxy)-2 méthyl-3 butyronitrile (87)

L'hydroxy-2 méthyl-3 butyronitrile[110] (13,3 g; 134 mmol) est mélangé avec une goutte d'acide chlorhydrique conc. L'oxyde de méthyle et d'isoprenyle (19,3 g; 268 mmol) est ajouté, goutte à goutte à une température de 10°C. Le mélange est laissé pendant 14 h. Après l'addition de 20 ml de triéthylamine anhydre, le mélange est agité pendant 30 min. La distillation du mélange avec une colonne Widmer de 30 cm donne 13,2 g (58%) du produit (87); Eb. 75 - 80°C/12 mmHg.

IR. (film): 2960 (s, C-H); 1075 + 1045 (2x s, C-O).

SM.: 172 (0,5%; $M^+ + 1$)*; 73 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 4,16 (d, J = 5 Hz, méthine, porteur du groupe éthoxy); 3,23 (s, méthoxyle); 1,9 (m, méthine restant); 1,44 et 1,34 (2 s, deux méthyles adjacents au groupe méthoxyle; diastéréotopiques); 1,10 et 1,07 (2 d, J = 7Hz, deux groupes méthyles, les autres).

*D'après les travaux de McLafferty[120] la présence de pic $M^+ + 1$ dans les acétales est possible. Ce pic provient d'une réaction bimoléculaire entre l'ion M^+ et une molécule non chargée.

3.2.1.1 d) ((-) Menthoxy-1 éthoxy)-2 méthyl-3 butyronitrile (54)

L'hydroxy-2 méthyl-3 butyronitrile[110] (10,0 g; 100 mmol) est mélangé avec une goutte d'acide chlorhydrique conc. On ajoute, goutte à goutte, pendant 15 min 18,3 g (100 mmol) de (41). Durant l'addition, le mélange est réfroidi avec de l'eau. Après 30 min le mélange est traité avec 10 ml de triéthylamine anhydre. Le mélange réactionnel est laissé pendant 14 h. Le chlorhydrate de triéthylamine est filtré et le résidu liquide est distillé. Rdt 19,5 g (69%); Eb. 145 - 155°C/10^{-3} mmHg. La purification du produit par CPG. préparative (6m, 20% DEGS, 185°C) ne permet pas de séparer les différents diastéréomères.

IR. (film): 2940 (s, C-H); 1130 + 1025 (2x s, C-O).

SM.: 281 (0,5%; M^+); 82 (100%).

^{1}H-RMN. (sans solvant): 4,9 (m, méthine, près des O); 4,2 (m, méthine, porteur de groupe cyano); 3,4 (m, méthine, porteur de groupe vinyloxy); 2,4 - 0,7 (m, méthines, méthylènes et méthyles de menthyle).

3.2.1.2 a) (Ethoxy-1 éthoxy)-2 isobutyronitrile (88)

Additionner, à un mélange de 42,0 g (505 mmol) d'acétone cyanhydrine et d'une goutte d'acide chlorhydrique conc., 72,0 g (1,0 mol) de vinyloxyéthane à température ambiante. L'addition dure 20 min. Laisser le mélange réactionnel pendant 20 min. Ajouter 0,5 g (9 mmol) d'hydroxyde de potassium en pastilles. Agiter le mélange pendant 30 min, filtrer et fractionner avec une colonne Widmer de 30 cm. Rdt 73,0 g (94%); Eb. 75 - 76°C/ 35 mmHg. Le produit est purifié par CPG. préparative (6m, 20% DEGS, 120°C).

SM.: 142 (16%; M^+-CH_3); 68 (100%).

^{1}H-RMN. (sans solvant): 4,83 (q, J = 5 Hz, méthine); 3,37 (q, J = 7 Hz, méthylène); 1,38 et 1,33 (2 s, deux méthyles, porteurs de groupe nitrile; 2 diastéréomères);

1,07 (d, J = 5 Hz, méthyle adjacent au groupe méthine); 0,95 (t, J = 7 Hz, méthyle restant).

$C_8H_{15}NO_2$	(157,2)	Calc.	C 61,12	H 9,62%
		Tr.	C 61,19	H 9,66%

3.2.1.2 b) (Tétrahydropyrannyl-2 oxy)-2 isobutyronitrile (89)

Le dihydropyranne-2,3 (25,0 g; 286 mmol) est mélangé avec une goutte d'acide chlorhydrique conc. On ajoute ensuite, pendant 30 min, 21,2 g (250 mmol) d'acétone cyanhydrine. Le mélange réactionnel reflue de lui même pendant l'addition. Après 14 h à température ambiante on ajoute 0,5 (9 mmol) de l'hydroxyde de potassium en pastilles. Le mélange est filtré et fractionné avec une colonne Widmer de 30 cm. On isole 33,1 g (79%) de (89); Eb. 84 - 86°C/13 mmHg.

IR. (film): 2940 (s, C-H); 2240 (w, -C≡N); 1080 + 1030 (2x s, C-O).

SM.: 169 (2%; M^+); 56 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 5,0 (m, méthine); 3,8 (m, méthylène adjacent au groupe méthine); 1,6 (m, méthylènes, les autres, et deux méthyles).

3.2.1.3 (Ethoxy-1 éthoxy)-2 pentène-3 nitrile (42)

Mélanger 22,0 g (226 mmol) d'hydroxy-2 pentène-3 nitrile[121] avec une goutte d'acide chlorhydrique conc. Réfroidir le mélange à 0°C (bain de glace). Ajouter 24,5 g (341 mmol) de vinyloxyéthane, goutte à goutte. Laisser pendant 14 h à température ambiante. Additionner au mélange réactionnel 0,5 g (9 mmol) d'hydroxyde de potassium en pastilles. Filtrer le mélange et fractionner avec une colonne Widmer de 30 cm. Rdt 21,0 g (55%); Eb. 80 - 85°C/ 12 mmHg. Le produit est purifié par fractionnement avec une colonne à bande tournante de 80 cm et par CPG. préparative (6m, 20% DEGS, 120°C).

IR. (film): 2970 (s, C-H); 2220 (m, -C≡N); 1645 (m, C=C); 1140 + 1040 (2x s, C-O); 950 (s, CH=CH, trans, hors de plan).

SM.: 170 (0,5%; $M^+ + 1$)*; 168 (0,7%; M^+-H); 73 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 5,9 (m, H éthylèn.); 4,9 (m, méthine); 3,6 (m, méthylène); 1,79 et 1,77 (2 d, J = 6 Hz, méthyle adjacent au groupe méthine; 2 diastéréomères); 1,2 (m, méthyles restants).

$C_9H_{15}NO_2$	(169,2)	Calc.	C 63,88	H 8,94%
		Tr.	C 64,06	H 9,20%

3.2.1.4 (Ethoxy-1 éthoxy)-2 cyclopentanecarbonitrile (90)

Le vinyloxyéthane (15,0g;210 mmol) est additionné, pendant 10 min, à un mélange de 15,5 g (139 mmol) d'hydroxy-2 cyclopentanecarbonitrile[111] avec une goutte d'acide chlorhydrique conc. Après 14 h à température ambiante on ajoute au mélange 0,5 g (9 mmol) d'hydroxyde de potassium en pastilles. Après la filtration, on isole par fractionnement avec une colonne à bande tournante de 80 cm 19,6 g (78%) de (90); Eb. 34 - 37°C/10^{-2} mmHg.

IR. (film): 2980 (s, C-H); 1135 + 1075 (2x s, C-O).

SM.: 168 (3%; M^+-CH_3); 45 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 5,00 (q, J = 5 Hz, méthine); 3,56 (2 q, J = 7 Hz, méthylène exocyclique; 2 diastéréomères); 1,9 (m, quatre méthylènes restants); 1,30 (d, J = 5 Hz. méthyle, porteur du groupe méthine); 1,16 (t, J = 7 Hz, méthyle restant).

3.2.1.5 (Ethoxy-1 éthoxy)-2 cyclohexanecarbonitrile (91)

Ce produit est préparé, à partir d'hydroxy-2 cyclohexanecarbonitrile [111], de la même manière que le produit 90.

*Ici la présence de pic M^+ + 1 peut être admise pour les mêmes raisons que dans le cas de (87), page 69.

3.2.1.6 (Ethoxy-1 éthoxy)-2 phényl-2 acétonitrile (48)

Ajouter 28,0 g (360 mmol) de vinyloxyéthane, goutte à goutte, à un mélange de phényl-2 hydroxy-2 acétonitrile (mandélonitrile)[110] (22,5 g; 180 mmol) et d'une goutte d'acide chlorhydrique conc. La réaction est fortement éxothermique. Après l'addition, laisser pendant 14 h à température ambiante. Neutraliser le mélange réactionnel par l'addition de la triéthylamine anhydre (1,0 ml). Après la distillation des produits volatils (la température de bain est 200°C/12 mmHg) le résidue est traité avec 3,0 g de charbon actif. Après la filtration on obtient 28,6 g (83%) de (43).

IR. (film): 2970 (m, C-H); 1080 + 1045 (2x s, C-O).

SM.: 205 (0,5%; M^+); 116 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 7,2 (m, H aromat.); 5,30 et 5,18 (2 s, méthine, porteur de groupe nitrile; 2 diastéréomères); 4,2 (m, méthine restant); 4,4 (m, méthylène); 1,2 (m, deux méthyles).

3.2.2 Réduction partielle des acétals cyanhydrines

3.2.2.1 (Ethoxy-1 éthoxy)-2 méthyl-3 butanal (92)

a) Par la réduction avec l'hydrure mixte triéthoxylé de lithium et d'aluminium. Ajouter à une solution d'hydrure mixte triéthoxylé de lithium et d'aluminium (triéthoxyhydridealuminate de lithium)* (22 ml; 30 mmol) dans l'oxyde diéthylique, 5,1 g (30 mmol) de (47), sous atmosphère d'azote et à 0°C (bain de glace). Suivre la réaction par CPG. (3m, 20% DEGS, 85°C). Après 25 min, hydrolyser le mélange réactionnel par addition de 20 ml d'acide sulfurique 5 N à 0°C. Séparer les deux phases et extraire la phase aqueuse

* Cette solution est préparée, selon la littérature[56], par l'addition de l'éthanol anhydre à une solution d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans l'oxyde diéthylique. La solution est utilisée comme telle, sans une filtration ou titration spéciale.

avec 2 x 50 ml d'oxyde diéthylique. Laver la phase organique avec 4 x 30 ml d'eau, puis sécher avec le sulfate de magnésium. Distiller le solvant avec une colonne Widmer de 30 cm. Distiller le produit sous vide; rdt 2,0 g (39%); 64 - 65°C/12 mmHg.

IR. (film): 2930 (s, C-H); 1730 (s, C=0); 1130 + 1050 (s, C-0).

SM.: 174 (4%; M^+); 28 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 9,1 (m, H aldéhyde); 4,4 (m, méthine, prés des 0); 3,3 (m, méthine, porteur de groupe aldéhyde et méthylène); 1,9 (m, méthine restant); 1,1 (m, méthyles).

b) Par la réduction avec l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium

Une solution de 10,0 g (60 mmol) de (47)dans 20 ml d'oxyde diéthylique est refroidie à -65°C, sous atmosphère d'azote. La solution d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium (26 ml; 15 mmol) dans l'oxyde diéthylique est ajoutée, goutte à goutte, en l'espace de 1 h. Ensuite on laisse remonter la température à 20°C, dans un interval de 2 h. Le mélange réactionnel est hydrolysé par addition de 20 ml d'acide chlorhydrique 3 N. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 30 ml d'oxyde diéthylique. La phase organique est lavée avec 4 x 30 ml d'eau. Après le séchage avec le sulfate de magnésium, le solvant est distillé avec une colonne Vigreux de 10 cm. Le produit est isolé par distillation sous vide; rdt 5,0 g (50%); Eb. 62 - 65°C/12 mmHg.

IR. (film): 2950 (s, C-H); 1730 (s, C=0); 1130 + 1080 + + 1050 (s, C-0).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 9,3 (m, aldéhyde); 4,6 (m, méthine, près des 0); 3,4 (m, méthine, porteur de groupe aldéhyde et méthylène); 1,7 (m, méthine restant); 1,1 (m, méthyles).

c) Détermination du temps réactionnel optimum pour la réduction de (47) avec l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. La solution de 1,0 g (6 mmol) de (47) dans 10 ml d'oxyde diéthylique est réfroidie à -40°C, sous atmosphère d'azote. Après addition de 0,103 g de tridécane comme le standard interne et 13 ml (3,6 mmol) d'une solution d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans l'oxyde diéthylique, des prises de 1 ml du mélange réactionnel sont hydrolysées avec 1 ml d'eau et analysées par CPG. (2m, 20% DEGS, 0 min à 80°C, en 8°C/min à 200°C).

3.2.2.2 (Ethoxy-1 éthoxy)-2 isobutanal (93)

a) Par la réduction avec l'hydrure mixte triéthoxylé de lithium et d'aluminium. Ajouter rapidement 3,9 g (25 mmol) de (88) à 25 mmol d'une solution d'hydrure mixte triéthoxylé de lithium et d'aluminium dans 60 ml d'oxyde diéthylique, sous atmosphère d'azote et à 0°C (bain de glace). Suivre la réaction par CPG. (2m, 15% C-20-M, 120°C). Après 2 h à 0°C, hydrolyser le mélange réactionnel par addition de 40 ml d'acide sulfurique 0,5 N. Analysé par CPG. (2m, 15% C-20-M, 120°C, dodécane comme "standard interne"), le mélange contient 55% de (93). Séparer les deux phases et éxtraire la phase aqueuse avec 2 x 50 ml d'oxyde diéthylique. Laver les phases organiques avec 3 x 30 ml d'eau et sécher avec le sulfate de magnésium. Distiller le produit sous vide. On isole 1,4 g (37%) de (93); Eb. 90 - 92°C/160 mmHg. Le produit est comparé par CPG. (2m, 15% C-20-M, 120°C) avec le même produit, préparé dans 3.2.2.2 c).

IR. (film): 2970 (m, C-H); 1730 (s, C=O); 1085 (s, C-O).

SM.: 160 (1%; M^+); 73 (100%).

b) Par la réduction avec l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. Refroidir la solution de (88) (20,0 g; 127 mmol) dans 30 ml d'oxyde diéthylique, sous atmosphère d'azote et à -70°C. Ajouter, pendant 2h, une solution d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium (93 ml; 41 mmol) dans l'oxyde diéthylique. Agiter le mélange

réactionnel à -70°C pendant 1 h. Laisser rémonter la température à -20°C et hydrolyser le mélange réactionnel par addition de 90 ml d'acide chlorhydrique 1,5 $\underline{N}$. Extraire la phase aqueuse, après la séparation, avec 3 x 50 ml d'oxyde diéthylique. Laver les phases organiques avec 2 x 30 ml d'eau et sécher avec le sulfate de magnésium. Distiller le solvant avec une colonne Widmer de 30 cm. Distiller le produit sous vide; rdt 7,7 g (38%); Eb. 95 - 97°C/ 160 mmHg.

IR. (film): 2980 (s, C-H); 1735 (s, C=O); 1090 (s, C-O).

SM.: 160 (1%; M^+); 73 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 9,10 (s, H aldéhyde); 4,60 (q, J = 5 Hz, méthine); 3,32 (q, J = 7 Hz, méthylène); 1,2 (m, méthyles).

c) Par la réduction avec l'hydrure mixte di(méthoxy-2 éthoxylé) de sodium et d'aluminium. Refroidir une solution de (88) (7,8 g; 50 mmol) dans 50 ml d'oxyde diéthylique, sous atmosphère d'azote à 0°C (bain de glace). Ajouter, goutte à goutte, pendant 45 min une solution d'hydrure mixte di(méthoxy-2 éthoxylé) de sodium et d'aluminium (15 ml; 52 mmol) dans le toluène à 70%. Laisser le mélange pendant 3 h à 0°C. Verser sur 100 g de glace et ajouter une solution d'acide sulfurique 0,5 $\underline{N}$ (env. 100 ml), jusqu'à la phase aqueuse a un pH = 7 (papier pH). Extraire la phase aqueuse, après la séparation, avec 3 x 50 ml d'oxyde diéthylique. Laver la phase organique avec 3 x 30 ml d'eau. Sécher avec le sulfate de magnésium à -30°C (à température ambiante, le rendement de la réaction diminue). Distiller d'abord le solvant avec une colonne Widmer de 30 cm et ensuite fractionner le produit avec une colonne à bande tournante de 80 cm; rdt 4,5 g (57%); Eb. 50 - 51°C/ 12 mmHg.

IR. (film): 2980 (s, C-H); 1730 (s, C=O); 1090 (s, C-O).

SM.: 160 (0,5%; M^+); 73 (95%); 45 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 9,30 (s, H aldéhyde); 4,67 (q, J = 5 Hz, méthine); 3,37 (q, J = 7 Hz, méthylène); 1,2 (m, méthyles).

$C_8H_{16}O_3$	(160,2)	Calc.	C 59,98	H 10,07%
		Tr.	C 59,95	H 10,16%

3.2.2.3 (Ethoxy-1 éthoxy)-2 cyclopentanecarbaldéhyde (46)

a) Par la réduction avec l'hydrure mixte triéthoxylé de lithium et d'aluminium. Ajouter à une solution de 50 ml d'hydrure mixte triéthoxylé de lithium et d'aluminium (50 ml; 50 mmol) dans l'oxyde diéthylique, 9,2 g (50 mmol) de (90), sous atmosphère d'azote et à 0°C. Suivre l'évolution de la réaction par CPG. (2m, 15% C-20-M, 4 min 120°C, en 8°C/ min à 200°C). Après 150 min, hydrolyser le mélange réactionnel par l'addition de 80 ml d'acide sulfurique 0,5 N. Séparer les deux phases et extraire la phase aqueuse avec 2 x 50 ml d'oxyde diéthylique. Laver les phases organiques avec 3 x 30 ml d'eau et sécher avec le sulfate de magnésium. Distiller le solvant et fractionner le produit avec une colonne à bande tournante de 80 cm; rdt 2,9 g (31%); Eb. 47 - 48°C/10^{-2} mmHg.

IR. (film): 2970 (s, C-H); 1730 (s,C=O); 1090 (s, C-O).

SM.: 187 (0,5%; $M^+ + 1$)*; 85 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 9,28 (s, H aldéhyde); 4,55 (q, J = 5 Hz, méthine); 3,33 (q, J = 7 Hz, méthylène exocyclique); 1,7 (m, méthylènes du cycle); 1,28 (d, J = 5 Hz, méthyle adjacent au groupe méthine); 1,08 (t, J = 7 Hz, méthyle restant).

*Ici la présence de pic $M^+ + 1$ peut être admise pour les mêmes raisons que dans le cas de (87), page 69. Il est à noter que ce pic n'est pas présent dans touts les cas des acétals synthètisés. Comme d'après McLafferty[120] la formation de cette espèse est fortement dépendante des conditions expérimentales, notamment de la pression, ce fait n'est pas anormal.

b) Par la réduction avec l'hydrure mixte di(méthoxy-2 éthoxylé) de sodium et d'aluminium. La solution de 6,75 g (37 mmol) de (90) dans 30 ml d'oxyde diéthylique est refroidie à 0°C (bain de glace), sous atmosphère d'azote. 6,5 ml (46 mmol) d'une solution d'hydrure mixte di(méthoxy-2 éthoxylé) de sodium et d'aluminium dans le toluène à 70% est ajoutée, goutte à goutte pendant 45 min. Le mélange est agité à 0°C pendant 2 h. La réaction est suivie par CPG. (2m, 15% C-20-M, 4 min à 120°C, en 8°C/min à 200°C). Ensuite le mélange est versé sur 100 g de glace et neutralisé avec l'acide sulfurique 0,5 $\underline{N}$ (100 ml). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 2 x 50 ml d'oxyde diéthylique. Les phases organiques combinées sont lavées avec 3 x 30 ml d'eau. Après séchage sur le sulfate de magnésium à -30°C , le solvant est distillé avec une colonne Vigreux de 10 cm. Ensuite le produit est distillé rapidement dans un vide de 0,1 mmHg puis il est fractionné avec une colonne à bande tournante de 80 cm. Rdt 4,3 g (63%); Eb. 44 - 45°C/6 x 10^{-3} mmHg.

IR. (film): 2970 (m, C-H); 1730 (s, C=O); 1090 + 1060 (2x s, C-O).

SM.: 171 (0,5%; M^+-CH_3); 73 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 9,40 (s, H aldéhyde); 4,51 (q, J = 5 Hz, méthine); 3,32 (q, J = 7 Hz, méthylène exocyclique); 1,6 (m, méthylènes du cycle); 1,28 (d, J = 5 Hz, méthyle, près du méthine); 1,12 (t, J = 7 Hz, méthyle restant).

$C_{10}H_{18}O_3$	(186,3)	Calc.	C	64,49	H 9,74%
		Tr.	C	64,37	H 9,88%

3.2.2.4 (Ethoxy-1 éthoxy)-2 cyclohexanecarbaldéhyde (94)

La solution de (91) (5,0 g; 25 mmol) dans 50 ml d'oxyde diéthylique est refroidie, sous atmosphère d'azote, à 0°C (bain de glace). Une solution d'hydrure mixte di(méthoxy-2 éthoxylé) de sodium et d'aluminium (4,5 ml; 31 mmol) dans le toluène à 70% est ajoutée, goutte à goutte pendant 1 h, à 0°C. Le mélange réactionnel est

laissé pendant 3 h à 0°C. Ensuite il est versé sur 100 g de glace et neutralisé avec 60 ml d'acide sulfurique 0,5 N. Les deux phases sont séparées et le phase aqueuse est extraite avec 4 x 50 ml d'oxyde diéthylique. Les phases organiques sont lavées avec 6 x 50 ml d'eau. Après le séchage avec le sulfate de magnésium, les solvants sont distillés avec une colonne Widmer de 30 cm. Le résidu est d'abord distillé rapidement sous vide; Eb. 50 - 60°C/0,2 mmHg, puis fractionné avec une colonne à bande tournante de 80 cm; rdt 2,7 g (53%); Eb. 45 - 46°C/ 0,15 mmHg.

IR. (film): 2940 (s, C-H); 1735 (s, C=O); 1160 + 1120 + 1095 + 1060 (4x s, C-O).

SM.: 185 (0,5%; M^+-CH_3); 73 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 9,25 (s, H aldéhyde); 4,63 (q, J = 5 Hz, méthine); 3,37 (q, J = 7 Hz, méthylène d'éthyle); 1,5 (m, cinq méthylènes du cycle et méthyles).

$C_{11}H_{20}O_3$	(200,3)	Calc.	C	65,97	H 10,07%
		Tr.	C	66,08	H 10,16%

3.2.3 Etude de possibilitées synthétiques des acétals cyanhydrines

3.2.3.1 a) Amino-1 (éthoxy-1 éthoxy)-2 phényl-2 éthane

Ajouter 60 ml (28 mmol) d'une solution d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans l'oxyde diéthylique à 10,0 g (49 mmol) de (43), sous atmosphère d'azote. Porter le mélange à reflux pendant 48 h. Hydrolyser ensuite par addition de 30 ml d'eau. Saturer la phase aqueuse avec du tartrate de sodium et de potassium. Séparer les deux phases et extraire la phase aqueuse avec 2 x 50 ml d'oxyde diéthylique. Laver les phases organiques avec 3 x 30 ml d'eau et sécher avec le sulfate de magnésium. Distiller le solvant avec une colonne Widmer de 30 cm. Distiller le produit sous vide. Rdt 7,45 g (73%); Eb. 83 - 85°C/0,3 mmHg.

IR. (film): 3380 (s, N-H); 2980 (s, C-H); 1130 + 1060 (2x s, C-O).

SM.: 210 (1%; $M^+ + 1$)*; 73 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 7,1 (m, H aromat.); 4,5 (m, H méthines); 3,45 (q, J = 7 Hz, méthylène); 2,80 (d, J = 6 Hz, méthylène, près du groupe amino); 1,57 (se, H du groupe amino); 1,3 - 0,8 (m, méthyles).

3.2.3.1 b) (N-benzoylamino)-2 phényl-1 éthanol (95)

Dissoudre 500 mg (2,4 mmol) d'amino-1 (éthoxy-1 éthoxy)-2 phényl-2 éthane dans 10 ml de triéthylamine anhydre. Ajouter 1,8 g (13 mmol) de chlorure de benzoyle, goutte à goutte. Chauffer la suspension formée pendant 90 min à 50°C (bain). Verser la suspension dans 100 ml d'eau et agiter pendant 12 h. Extraire le mélange avec 100 ml d'oxyde diéthylique. Laver la phase organique avec 30 ml d'acide chlorhydrique 3 N, puis 30 ml d'hydrogénocarbonate de sodium 0,5 N. Neutraliser en lavant avec 4 x 20 ml d'eau. Sécher avec le sulfate de magnésium et évaporer le solvant sous vide (trompe à eau). Mélanger l'huile restante avec 50 ml d'acide chlorhydrique 3 N et ajouter l'éthanol jusqu'à la formation d'un trouble. Agiter pendant 15 min, pendant lesquelles le produit précipite. Filtrer le solide et évaporer les eaux mères. Récristalliser le résidu dans l'éthanol/eau = 2 : 1 (v/v); rdt 580 mg (100%); F. 147,0 - 147,5°C. Le produit est purifié par sublimation (temp. de bain 140°C/0,25 mmHg).

IR. (KBr): 3340 (b, O-H et N-H); 1650 (s, C=O).

SM.: 241 (4%; M^+); 135 (100%).

$C_{15}H_{15}NO_2$ (241,3)	Calc.	C 74,67	H 6,26%
	Tr.	C 74,84	H 6,36%

*On peut appliquer la même explication que dans 3.2.2.3.

3.2.3.2 Hydroxy-2 oxo-1 diphényl-1,2 éthane (49)

Ajouter une solution de bromure de phénylmagnésium dans l'oxyde diéthylique (46 ml; 37 mmol) à 6,2 g (30 mmol) de (43), sous atmosprère d'azote, en 20 min. Laisser le mélange à la température ambiante pendant 24 h. Refroidir à -10°C et ajouter 30 ml d'eau. Acidifier la phase aqueuse avec l'acide sulfurique 0,5 $\underline{\underline{N}}$, jusqu'à pH = 2 (papier pH). Séparer les deux phases. Laver la phase organique avec 30 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Neutraliser la phase organique en la lavant avec 3 x 50 ml d'eau. Sécher la solution organique avec le sulfate de magnésium. Evaporer le solvant à pression réduite (trompe à eau). Traiter le résidu avec 80 ml d'acide sulfurique 0,5 $\underline{\underline{N}}$ pendant 14 h. Filtrer le solide et laver avec 200 ml d'eau. Recristalliser le produit dans l'acétone/eau = 4 : 1 (v/v); rdt 5,4 g (100%); F. 135,5 - 136,5°C.

IR. (KBr): 3400 (s, O-H); 1685 (s, C=O).

SM.: 212 (1%; M^+); 105 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 7,6 (m, aromat.); 5,99 (s, méthine); 4,03 (se, hydroxyle).

$C_{14}H_{12}O_2$	(212,3)	Calc.	C 79,23	H 5,70%
		Tr.	C 79,35	H 5,94%

3.2.3.3 Hydroxyméthyl-1 (éthoxy-1 éthoxy)-1 cyclopentane (50)

Placer une solution d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium (13 ml; 3 mmol) dans l'oxyde diéthylique sous atmosphère d'azote. Additionner, à température ambiante, 1,1 g (6 mmol) de (46), pendant 5 min. Laisser le mélange à température ambiante pendant 14 h. Hydrolyser par l'addition de 5 ml d'eau. Séparer les deux phases et extraire la phase aqueuse avec 3 x 10 ml d'oxyde diéthylique. Laver la phase organique avec 3 x 5 ml d'eau et sécher avec le sulfate de magnésium. Distiller le solvant avec une colonne Vigruex de 10 cm. Distiller le produit dans un appareil de Hickmann. Rdt 0,7 g (64%); Eb. 90 - 100°C/0,25 mmHg.

Le produit est purifié par CPG. préparative (6m, 30% Ap-L, 160°C).

IR. (film): 3430 (b, O-H); 2960 (s, C-H); 1090 + 1050 (2x s, C-O).

SM.: 171 (26%; M^+-OH); 81 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 4,83 (q, J = 5 Hz, méthine); 3,5 (m deux méthylènes exocycliques et hydroxyle); 1,7 (m, quatre méthylènes du cycle); 1,24 (d, J = 5 Hz, méthyle adjacent au groupe méthine); 1,19 (t, J = 7 Hz, méthyle restant).

3.2.3.4 Ethènyl-1 (éthoxy-1 éthoxy)-1 cyclopentane (51)

Le triphénylphosphoniométhylure est préparé à -78°C, sous l'atmosphère d'azote, par action d'une solution de butyllithium dans le hexane (13 ml; 20 mmol) sur 7,3 g (20 mmol) de bromure de méthyltriphénylphosphonium dans 50 ml d'oxyde diéthylique. Le mélange est agité pendant 2 h, après lesquelles le test de Gilman[116] est négatif. Après avoir laisser rémonter la température à -50°C on ajoute 3,7 g (20 mmol) de (46). Le mélange réactionnel décoloré est agité pendant 14 h à température ambiante. Après hydrolyse par addition de 20 ml d'eau, les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 2 x 50 ml d'oxyde diéthylique. La solution est séché avec le sulfate de magnésium. Le solvant est distillé avec une colonne Widmer de 30 cm. La distillation du résidu donne 2,2 g (59%) de (51); Eb. 40 - 45°C/ 1 mmHg. Le produit est purifié par CPG. préparative (6m, 30% C-20-M, 150°C).

IR. (film): 2960 (s, C-H); 1660 (w, C=C); 1115 + 1085 (2x s, C-O); 995 + 920 (2x s, -CH=CH_2, hors du plan)

SM.: 169 (0,1%; M^+-CH_3); 73 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 6,75 (d x d, J = 18 Hz et 10 Hz, H éthylèn., près du cyclopentane); 5,2 (m, deux H éthylèn. restant); 4,75 (q, J = 5 Hz, méthine); 3,50 (q, J =7 Hz,

méthylène exocyclique); 1,7 (m, quatre méthylènes du cycle); 1,23 (d, J = 5 Hz, méthyle adjacent au groupe méthine); 1,13 (t, J = 7 Hz, méthyle restant).

$C_{11}H_{20}O_2$	(184,3)	Calc.	C 71,70	H	10,94%
		Tr.	C 71,96	H	11,42%

3.3 Préparation des dimères des aldéhydes α-hydroxylés

3.3.1 Dimère de l'hydroxy-2 méthyl-3 butanal (96)

Dissoudre 9,0 g (52 mmol) de (92) dans 20 ml de méthanol anhydre. Ajouter 100 mg (0,5 mmol) d'acide p-toluènesulfonique et abandonner le mélange réactionnel pendant 14 h à température ambiante. Distiller le mélange sous vide. On obtient 4,7 g (90%) de (96), à l'état de son monomère; Eb. 40 - 90°C/13 mmHg. Le produit se solidifie complétement après 14 h. F. 129 - 131°C, litt.[46]: F. 101 - 105°C. Le produit est purifié par sublimation (la température de bain 145 - 147°C/0,05 mmHg).

IR. (KBr): 3420 (b, hydroxyle); 2960 (s, C-H); 1035 + + 990 (2x s, C-O).

SM.: 187 (7%; M^+-OH de dimère); 131 (100%).

^{1}H-RMN. (D_2O)*: 5,2 (m, méthine, porteur des groupes méthyles); 3,4 (m, méthine, porteur de groupe hydroxyle); 1,9 (m, méthine restant); 1,1 (m, méthyles).

$C_{10}H_{20}O_4$	(204,3)	Calc.	C 58,80	H	9,87%
		Tr.	C 59,00	H	9,99%

3.3.2 Dimère de l'hydroxy-2 cyclopentanecarbaldéhyde (97)

100 mg (0,5 mmol) de (46) est ajouté à une solution d'hydrogénosulfite de sodium (5 ml), préparée selon la préscription[112]. Le solide formé est filtré et dissous dans 10 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium. Après une agitation de 1 h, le produit est extrait avec 2 x 25 ml d'oxyde diéthylique.

La solution est séchée avec le sulfate de magnésium et le solvant évaporé à pression réduite (trompe à l'eau). L'huile résultante est laissée à cristalliser pendant 48 h. Après addition de 10 ml d'éther de pétrole 40 - 60°C, les crictaux formés sont filtrés. Rdt 51 mg (89%); F. 103 - 105°C.

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 4,90 et 4,73 (2 s, méthine; 2 diastéréomères); 3,47 (se, hydroxyle); 1,7 (m, méthylènes cycliques).

$C_{12}H_{20}O_4$	(228,3)	Calc.	C 63,13	H 8,83%
		Tr.	C 63.19	H 8,83%

3.3.3 Dimère de l'hydroxy-2 cyclohexanecarbaldéhyde (98)

Dissoudre 100 mg (0,5 mmol) de (94) dans 5 ml d'une solution d'hydrogénosulfite de sodium, préparée selon la préscription[112]. Laisser pendant 30 min, pendant lesquelles il y a formation d'un précipité. Filtrer le précipité formé et le laver avec 100 ml d'oxyde diéthylique, sécher avec le sulfate de magnésium et évaporer le solvant à pression réduite (trompe à eau). Laisser cristalliser l'huile restante pendant 48 h. Ajouter 10 ml d'éther de pétrole 40 - 60°C et filtrer les cristaux formés. Sécher dans le déscicateur. Rdt 58 mg (91%); F. 119,5 - 120,5°C.

IR. (KBr): 3390 (s, hydroxyle); 2920 (s, C-H); 1000 (m, C-O)

SM.: 157 (5%; M^+-$C_6H_{11}O$); 99 (100%).

$C_{14}H_{24}O_4$	(256,3)	Calc.	C 65,60	H 9,44%
		Tr.	C 65,34	H 9,49%

4. Synthèses avec la sérine

4.1 Protection de la sérine

4.1.1 Chlorhydrate de l'ester isopropylique de la L-sérine (64)

Le produit est préparé par l'action d'isopropanol anhydre sur la L-sérine en présence d'acide chlorhydrique gaseux, selon la même manière comme il est décrit pour son homologue racémique[88]. Il est recristallisé dans l'isopropanol. Rdt 80%; F. 139 - 140°C. Litt.[88]: F. 142 - 143°C (pour le produit racémique).

IR. (KBr): 3420 (s, O-H); 3000 + 1590 + 1500 (b + m + + s, NH_3^+); 1745 (s, C=O).

^{1}H-RMN. (D_2O): 5,16 (hept, J = 6 Hz, méthine, porteur des méthyles); 4,2 (m, méthine restant et méthylène); 1,30 (d, J = 7 Hz, méthyles).

$[\alpha]_D^{20}$ = + 0,6° (c = 5; H_2O).

$C_6H_{14}NO_3Cl$	(183,6)	Calc.	C 39,24	H 7,68%
		Tr.	C 39,50	H 7,79%

4.1.2 (4S) isopropyloxycarbonyl-4 phényl-2 oxazoline-2 (63)

Le produit est préparé en adaptant la préscription, utilisée pour son homologue racémique[88]. 100g (550 mmol) de (64) sont dissous dans 55 ml d'eau à 60°C. Après addition d'une solution de (65) (122g; 820 mmol) dans 345 ml d'oxyde diéthylique, le système à deux phases est agité pendant 8 h à l'aide d'un agitateur mécanique. Après ce temps on ajoute 100 ml d'eau pour dissoudre le chlorure d'ammonium formé. Le mélange est filtré et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 ml d'oxyde diéthylique. La phase organique est séchée avec le sulfate de magnésium. La distillation, d'abord du solvant à pression ambiante, puis du produit à pression réduite donne 98,0 g (77%) de (63); Eb. 113 - 115°C/0,02 mmHg. Litt.[117]:

Eb. 113°C/0,05 mmHg (pour le produit racémique). Le produit se solidifie, donnant un solide incolore qui est récristallisé dans l'éther de pétrole 40 - 60°C. F. 54,5 - 55,5°C; litt.[88]: F. 41 - 41,5°C (pour le produit racémique).

IR. (KBr): 1750 (s, C=O); 1660 (s, C=N); 1210 (s, C-O).

SM.: 233 (5%; M^+); 146 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 7,6 (m, H aromat.); 5,00 (hept, J = 6 Hz, méthine, porteur des groupes méthyles); 4,6 (m, méthine restant et méthylène); 1,30 (d, J = 6 Hz, méthyles).

^{13}C-RMN.: 170 (s,C du groupe carboxyle); 166 (s, C du groupe iminoester cyclique); 132 + 129 + 128 + 127 (4x s, C aromat.); 70 + 69 + 68 (3x s, C cycliques restant et C près des méthyles); 22 (s, C des groupes méthyles).

UV. (CCl_4): λ_{max} = 265 nm

$[\alpha]_D^{25}$ = + 153,6° (c = 5, l'oxyde diéthylique).

$C_{12}H_{15}NO_3$	(221,3)	Calc.	C 66,94	H	6,48%
		Tr.	C 67,20	H	6,35%

4.1.3 (2S) (N-benzoylamino)-2 hydroxy-3 propionate d'isopropyle (99)

Dissoudre 3,0 g (16 mmol) de (64) dans 20 ml d'eau. Ajouter une solution de chlorure de benzoyle (2,8 g; 20 mmol) dans 40 ml de chloroforme. Agiter fortement afin de bien mélanger les deux phases et en même temps ajouter 3,4 g (40 mmol) d'hydrogénocarbonate de sodium en petites portions, en l'espace de 30 min. Continuer d'agiter le mélange pendant 22 h. Séparer les deux phases et extraire la phase aqueuse avec 2 x 50 ml de chloroforme. Sécher les phases organiques avec le sulfate de magnésium. Evaporer le solvant sous vide (trompe à eau) jusqu'à un volume de 5 ml. Laisser cristalliser pendant 48 h. Filtrer et sécher les cristaux. Purifier le produit par recristallisation dans l'éthanol/eau = 4 : 1 (v/v). Rdt 3,5 g (85%); F. 86 - 87°C.

IR. (KBr): 3300 (b, O-H et N-H); 1725 (s, C=O); 1525 (s, C-NH); 1200 (s, C-O).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 7,5 (m, H aromat.); 4,9 (m, méthines); 3,88 (d, J = 3 Hz, méthylène); 3,09 (se, hydroxyle); 1,23 (d, J = 6 Hz, méthyles).

$[\alpha]_D^{20}$= + 73,8° (c = 5, eau)

$C_{13}H_{17}NO_4$ (251,3) Calc. C 62,13 H 6,83%
Tr. C 62,30 H 6,63%

4.1.4 Acide (2S) acétoxy-3 phtalimido-2 propionique (55)

Le produit est préparé par une phtaloylation de la L-sérine avec du N-méthoxycarbonylphtalimide[79], suivie d'une acétylation avec un excès de chlorure d'acétyle en suivant la préscription[80]. Rdt 63% (calculé par rapport à la sérine); F. 153 - 154,5°C. Litt.[80]: F. 151 - 153°C.

IR. (KBr): 3100 (b, carboxyle); 1790 + 1750 + 1710 (3x s, C=O, esters et acide); 1230 + 1200 (2x s, C-O).

SM.: 277 (3%; M^+); 173 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 7,9 (m, H aromat.); 5,1 (m, méthine et méthylène); 2, 03 (s, méthyle).

$[\alpha]_D^{20}$= -60,2° (c = 4,7; éthanol); litt[119]: $[\alpha]_D^{27}$= -63,1°

$C_{13}H_{11}NO_6$ (277,2) Calc. C 56,32 H 4,00 N 5,05%
Tr. C 56,14 H 4,04 N 5,05%

4.1.5 Ester triméthylsilylé d'acide (2S) (N-triméthylsilylamino)-2 (O-triméthylsilyoxy)-3 propionique (58)

Mélanger, sous atmosphère d'azote, 10,5 g (100 mmol) de la L-sérine) avec 48,3 g (300 mmol) d'hexaméthyl-1,1,1,3,3,3 disilazane. Porter le mélange à reflux pendant 72 h, jusqu'à dissolution complète de la L-sérine. Distiller le mélange réactionnel sous vide. Rdt 29,4 g (92%); Eb. 105 - 107°C/12 mmHg.

Litt. [82]: Eb. 73°C/0,4 mmHg (dans cette préscription, Rühlmann a préparé (58) par l'action de N-triméthylsilyldiéthylamine sur la L-sérine. Comme la préparation de ce réactif de sililation est rélativement longue, nous avons préférés l'utilisation de hexaméthyl-1,1,1,3,3,3 disilazane qui donne les mêmes résultats).

^{1}H-RMN. (sans solvant)*: 3,4 (m, méthine et méthylène); 1,28 (se, groupe imino); 0,03 (s, trois méthyles, faisant partie de la fonction ester silylé); -0,2 (m, méthyles restants).

4.1.6 a) (4S) méthyloxycarbonyl-4 phényl-2 oxazoline-2 (77)

Le produit est préparé en adaptant la méthode, élaborée pour la préparation des composés contenant le système oxazoline-2 avec, en position 2 un groupement éthyle[96]. 50,0 g (310 mmol) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-sérine (préparé par l'action du méthanol sur la L-sérine, en présence d'acide chlorhydrique gazeux, comme il est décrit dans 4.1.1) est mélangé à 58,0 g (39 mmol) de (65) dans 200 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité pendant 24 h. Le précipité formé est filtré et le solvant est éliminé (trompe a eau). Le produit est distillé sous vide. Rdt 43 g (85%); Eb. 122 - 123°C/0,5 mmHg. Litt. [88]: Eb. 131 - 133°C/2 mmHg (pour le produit, préparé par la méthode biphasique comme dans 4.1.2).

IR. (film): 1745 (s, C=O); 1645 (s, C=N); 1210 (s, C-O).

SM.: 205 (13%; M^+); 146 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 7,7 (m, H aromat.); 4,7 (m, méthine et méthylène); 3,71 (s, méthoxyle).

$[\alpha]_D^{20}$ = + 119,3° (c = 1, éthanol); litt. [88]:

$[\alpha]_D^{20}$ = + 118° (c = 1, éthanol).

4.1.6 b) Polymère de (4S) méthyloxycarbonyl-4 phényl-2 oxazoline-2 (77) distillé (30,0 g; 150 mmol) est abandonné à -30°C pendant 160 h. Le liquide prend l'aspect de la glace. Il est dissous dans 40 ml de chloroforme chaud. Le solide est précipité par addition de 200 ml d'oxyde diéthylique. Après séchage du produit, on obtient 26,2 g (86%) de polymère; F. 202°C déc.

IR. (KBr): 3400 (m, N-H); 1750 (s, C=O ester); 1675 (s, C=O amide); 1525 (m, C-NH).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 7,5 (m, H aromat.); 5,1 (m, méthine); 4,10 (s, méthoxyle); 3,6 (m, méthylènes).

$(C_{11}H_{11}NO_3)_n$ $(205,2)_n$ Calc. C 64,38 H 5,40%
Tr. C 63,70 H 5,49%

4.2 Elimination du groupement protectionnel de la L-sérine

Pour déterminer qu'il n'y a pas de racémisation du centre asymétrique de la L-sérine pendant la formation du cycle oxazoline et pendant la libération d'acide aminé de départ, nous avons hydrolysé le composé (68). Ainsi, 1,9 g (10 mmol) de (68) est suspendu dans 15,0 ml d'acide sulfurique 3 N (22 mmol). La suspension est portée à reflux pendant 4 h. Le mélange resultant est extrait avec 3 x 30 ml d'oxyde diéthylique. Après l'addition de 5,2 g (22 mmol) de carbonate de barium et une agitation de 1 h, le précipité formé est filtré. La solution est évaporée à un volume de 2 ml. Le solide qui cristallise après 14 h est filtré et séché dans un déscicateur. On obtient 870 mg (83%) de produit, qui est identifié, par la comparaison avec le produit original, comme la L-sérine. F. 217-218°C déc.

$[\alpha]_{546}^{20} = 15,4°$ (c = 5, HCl 5 N); produit original

$[\alpha]_{546}^{20} = 16,5°$ (c = 5, HCl 5 N).

4.3 Transformations de la sérine protégée

4.3.1 (4S) hydroxyméthyl-4 phényl-2 oxazoline-2 (72)

Ajouter, sous atmosphère d'azote, une solution d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium dans l'oxyde diéthylique (7,5 ml; 3 mmol) à une solution de 1,4 g (6 mmol) de (63) dans 25 ml d'oxyde diéthylique. Agiter d'abord pendant 1 h à température ambiante, puis porter le mélange réactionnel à reflux pendant 24 h. Hydrolyser le précipité blanc par addition de 10 ml d'eau. Séparer les deux phases et extraire la phase aqueuse avec 3 x 10 ml d'oxyde diéthylique. Laver la phase organique avec 4 x 5 ml d'eau. Distiller le solvant sous vide, avec une colonne Widmer de 30 cm. La distillation du résidu donne 0,9 g (85%) de (72); Eb. 124 - 130°C/0,25 mmHg. Le distillat se solidifie et est recristallisé dans le tétrachlorométhane; F. 100 - 101°C.

IR. (KBr): 3220 (b, O-H); 1650 (s, C=N).

SM.: 177 (4%; M^+); 146 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 7,6 (m, H aromat.); 4,1 (m, hydroxyle, deux méthylènes et méthine).

$[\alpha]_D^{20} = + 3,2°$ (c = 4,9; méthanol).

$C_{10}H_{11}NO_2$	(177,2)	Calc.	C	67,78	H 6,26%
		Tr.	C	67,83	H 6,37%

4.3.2 (2S) (N-benzoylamino)-2 chloro-3 propionate d'isopropyle (75)

a) Par l'ouverture du cycle oxazoline-2 avec le chlorure de thionyle. Le mélange de 1,0 g (4 mmol) de (63) et de 16,5 g (210 mmol) de chlorure de thionyle est porté à reflux pendant 1 h sous atmosphère d'azote. Ensuite ce mélange est laissé à température ambiante pendant 14 h. L'évaporation des parties volatiles (trompe à eau) laisse un solide blanc qui est recristallisé dans l'éthanol/eau = 4 : 1 (v/v); Rdt 0,85 g (73%); F. 97 - 98°C.

IR. (KBr): 3280 (s, N-H); 1735 (s, C=O ester); 1640 (s, C=O amide); 1535 (s, C-NH).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 7,8 (m, H aromat.); 7,13 (se, H du groupe amide); 5,3 (m, méthines); 4,12 (d, J = 3 Hz, méthylène); 1,36 (d, J = 6 Hz, méthyles).

$[\alpha]_D^{20} = -4,8^\circ$ (c = 6,3; méthanol).

$C_{13}H_{16}NO_3Cl$ (269,7) Calc. C 57,89 H 5,98%
Tr. C 57,83 H 5,82%

b) Par l'ouverture du cycle oxazoline-2 avec l'acide chlorhydrique. Additionner à une solution de (63) (2,0 g; 9 mmol) dans 10 ml d'oxyde diéthylique, une solution d'acide chlorhydrique gazeux (50 ml; 11 mmol) dans l'oxyde diéthylique, sous atmosphère d'azote, en l'espace de 5 min. Porter le mélange à reflux pendant 3 h puis le laisser à température ambiante pendant 14 h. Evaporer le solvant sous vide (trompe à eau). Recristalliser le produit dans l'éthanol/eau = 4 : 1 (v/v). Rdt 1,9 g (83%); F. 99 - 101°C. Le produit est identifié par comparaison avec le produit de réference, préparé dans 4.3.2 a).

4.3.3 (2S) (N-benzoylamino)-2 bromo-3 propionate d'isopropyle (76)

Le produit est préparé comme sous 4.3.2 b) par l'action d'une solution d'acide bromhydrique dans l'oxyde diéthylique anhydre (120 ml; 50 mmol), sur 10,0 g (43 mmol) de (63). Le produit est recristallisé dans l'éthanol/eau = 4 : 1 (v/v). Rdt. 12,4 g (92%); F. 105 - 106°C.

IR. (KBr): 3340 (s, N-H); 1755 (s, C=O ester); 1645 (s, C=O amide); 1525 (s, C-NH).

SM.: 316 (2%; $M[^{81}Br]^+$); 315 (6%; $M[^{81}Br]^+$-H); 314 (2%; $M[^{79}Br]^+$); 313 (6%; $M[^{79}Br]^+$); 105 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 7,8 (m, H aromat.); 7,2 (se, H amide); 5,3 (m, méthines); 3,86 (d, J = 3 Hz, méthylène);

1,28 (d, J = 6 Hz, méthyles).

^{13}C-RMN.: 168 (s, C du groupe carboxyle); 167 (s, C du groupe amide); 134 + 132 + 129 + 127 (4x s, C aromat.); 70 (s, C du groupe méthine, près de l'azote); 53 (s, C tertiaire d'isopropyle); 34 (s, C du méthylène); 22 (s, C des méthyles).

$[\alpha]_D^{20}$ = +43,9° (c = 6,4; dichlorométhane).

$C_{13}H_{16}NO_3Br$ (314,2) Calc. C 49,70 H 5,13%
Tr. C 49,68 H 5,20%

4.3.4 (4S) méthoxy-2 oxo-5 (O-triméthylsilylhydroxyméthyl)-4 oxazoline-2 (60)

(4S) dioxo-2,5 (O-triméthylsilylhydroxyméthyl)-4 oxazolidine-2 [83] (1,7 g; 8 mmol) est dissous dans 50 ml de dioxanne anhydre. Cette solution est ajoutée, goutte à goutte, à une solution de 10 mmol de diazométhane dans 50 ml de dioxanne, sous atmosphère d'azote. Le dégagement d'azote est rélativement lent. La solution décolorée devient très visqueuse après 3 h de réaction à température ambiante. Ensuite, le solvant est éliminé sous pression réduite (trompe à eau). On obtient 1,2 g (66%) d'une huile incolore.

IR. (CCl_4): 3400 (m, N-H du produit de départ non réagit); 2980 (s, C-H); 2870 (m, méthoxyle); 1760 (s, C=O); 1690 (s, C=C lactone insaturée); 1260 + 1120 (2x s, C-O).

^{1}H-RMN. (CCl_4)*: 3,8 (m, méthine, méthylène et méthoxyle); 0,02 (s, méthyles, près du Si).

4.3.5 Réaction de (60) avec le triphénylphosphoniométhoxyméthylure

Une solution de triphénylphosphoniométhoxyméthylure dans le tétrahydrofuranne est préparée par addition d'une solution de phényllithium (13 ml; 10 mmol) dans l'oxyde diéthylique à 3,1 g

(10 mmol) de chlorure de triphénylméthoxyméthylphosphonium, dans 50 ml de tétrahydrofuranne sous atmosphère d'azote, à -30°C. Cette solution est filtrée dans une ampoule à addition, réfroidie à -30°C. Elle est ajoutée, goutte à goutte, à 2,2 g (10 mmol) de produit, préparé dans 4.3.4, dans 25 ml de tétrahydrfuranne anhydre. La suspension, formée après décoloration de la solution, est agitée pendant 14 h. Le solide est filtré, séché et recristallisé dans le dichlorométhane/acétate d'éthyle = = 4 : 1 (v/v). On isole 3,0 g du produit impur. Deux recristallisations successives fournissent le produit pur; 2,6 g (83%); F. 202 - 203°C. Par comparaison (point de fusion mixte), le produit est identifié comme le chlorure de triphénylméthoxyméthylphosphonium.

4.3.6 Sel de sodium du (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2

1,0 g (4 mmol) de (63) est suspendu dans une solution d'hydroxyde de sodium 2 N (2,3 ml; 5 mmol). La suspention est agitée fortement pendant 30 min. Un solide, dont la structure cristalline est différente de celle du produit de départ, est filtré. Les eaux mères sont évaporées à un volume d'environ 1 ml, sous pression réduite (trompe à eau). Après addition de 5 ml d'acétone, le produit cristallise. Les deux parties solide sont recristallisées dans l'eau/acétone = 1 : 5 (v/v). Après le séchage on obtient 900 mg (99%) de produit (en se basant sur le produit anhydre). F. 85°C, qui se solidifie à nouveau, puis se décompose à 258 - 260°C. Le produit contient de l'eau de cristallisation. Il la perd en fondant à 85°C.

IR. (KBr): 3400 (b, O-H); 1650 (s, C=N); 1600 + 1420 (2x s, anion carboxylate).

SM.: 146 (100%; M^+ - COONa).

^{1}H-RMN. (D_2O)*: 7,6 (m, H aromat.); 4,2 (m, méthine et méthylène).

$[\alpha]_D^{25} = + 73,8°$ (c = 5, eau).

4.3.7 Sel de lithium du (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2

Le produit est préparé comme il est décrit pour le sel de sodium, sous 4.3.6, par l'action de l'hydroxyde de lithium sur (63). Rdt 114% (en se basant sur le produit anhydre); F. 225 - 227°C déc. Le dosage de l'eau de cristallisation d'après la méthode de Karl Fischer[118] indique la présence d'une molécule d'eau par molécule de sel.

IR. (KBr): 3200 (b, O-H); 1625 (s, C=N); 1570 + 1400 2x s, anion carbocylate).

$[\alpha]_D^{20} = + 84,0°$ (c = 5, eau).

4.3.8 (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2 (68)

Le produit est préparé en adaptant la méthode de Fry[90]. Ainsi le sel de sodium du (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-4 (2,0 g; 8 mmol) est suspendu dans 10 ml d'eau glaciale. La suspension est titrée lentement, sous forte agitation, par une solution d'acide chlorhydrique 3 $\underline{\underline{N}}$. L'évolution du pH est suivie au pH-mètre (Metrohm -Herisau E - 512). La suspension se dissous pendant la titration. Un précipité très volumineux se forme à pH = 3,5 et la titration est arrêtée (on additionne environ 3 ml d'acide chlorhydrique). Le précipité est filtré et lavé avec 5 ml d'eau glaciale. Après le séchage dans un pistolet à 50°C pendant 14 h, on isole 1,1 g (83%) de produit. F. 127 - 128°C; litt.[90]: F. 125 - 126°C.

IR. (KBr): 3200 - 2200 (b, carboxyle); 1735 (s, C=O); 1630 (s, C=N); 1230 (s, C-O).

$[\alpha]_D^{20} = + 243°$ (c = 1, pyridine); litt[90] $[\alpha]_D^{20} = + 225°$ (c = 1, pyridine).

$C_{10}H_9NO_3$ (191,2) Calc. C 62,83 H 4,74%
Tr. C 62,81 H 4,93%

4.3.9 D,L carbamoyl-4 phényl-2 oxazoline-2 (81)

Le D,L carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2, préparé comme dans le cas de son homologue optiquement actif (4.3.8), en utilisant les produits de départ racémiques, (0,5 g; 3 mmol), est mis en suspension dans 15 ml de tétrahydrofuranne anhydre, sous atmosphère d'azote. Après addition de 0,48 g (3 mmol) de carbonyl-N,N' diimidazole, la suspension est agitée pendant 2 h à température ambiante. Le dégagement de gaz est terminé après 1 h de réaction. La réaction est poursuivie par addition de 15 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 25%, goutte à goutte. Après 14 h de réaction, le tétrahydrofuranne est éliminé sous pression réduite (trompe à eau). Le produit qui précipite est filtré et recristallisé dans l'acétone/oxyde diéthylique = 2 : 1 (v/v). On isole 0,47 g (94%) de produit. Il est comparé (par son point de fusion mixte) avec le même produit, préparé par l'action directe d'une solution aqueuese d'ammoniaque à 25% sur (63).
F. 162 - 164°C.

IR. (KBr): 3400 (s, N-H); 1670 (s, C=O).

SM.: 190 (5%; M^+); 146 (100%).

$C_{10}H_{10}N_2O_2$	(190,2)	Calc.	C 62,91	H	5,66%
		Tr.	C 62,83	H	5,65%

4.3.10 (N-méthyl N-phénylcarbamoyl)-4 phényl-2 oxazoline-4 (80)

Le produit est préparé en adaptant la prescription générale pour la préparation des amides à partir des esters d'acides[106]. Ajouter, sous atmosphère d'azote, 19,2 g (180 mmol) de N-méthylaniline à une solution de 180 mmol de bromure d'éthyl-magnésium, préparée à partir de 22,4 g (205 mmol) de bromure d'éthyle et 4,48 g (184 mmol) de magnésium en tournures, dans 100 ml d'oxyde diéthylique. Le temps d'addition est de 15 min. Après 30 min, le dégagement de gaz est terminé et la réaction est complète. Ajouter alors 20,0 g (85 mmol) de (63) dans 50 ml d'oxyde diéthylique. Chauffer le précipité gommeux formé à reflux pendant 30 min. Hydrolyser par addition de 200 ml d'acide chlorhydrique 2 N. Filtrer le produit qui précipite pendant

l'hydrolyse. Recristalliser ce produit dans l'éthanol/eau = 5 : 1 (v/v). On isole 17,0 g (52%) de produit; F. 152 - 153°C. Le produit est optiquement inactif.

IR. (KBr): 3300 (s, N-H); 1680 + 1660 + 1625 + 1605 (4x s, C=O amide et C=C cyclique).

SM.: 280 (6%; M^+); 105 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 7,7 (m, H aromat. et groupe amino); 6,18 (s, H éthylèn.); 4,78 (s, méthine); 3,46 (s, méthyle).

^{13}C-RMN.: 167 (s, C du groupe amide); 165 (s, C du du groupe iminoéther); 145 (s, C cyclique, près du groupe amino); 134 + 131 + 129 + 128 + 127 + 126 (6 s, C aromat.); 108 (s,C cyclique, près d'O); 39 (s, C du groupe méthyle).

$C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280,3) Calc. C 72,84 H 5,75 N 9,99%
Tr. C 72,63 H 5,70 N 10,03%

4.3.11 Formyl-4 phényl-2 oxazoline-4 (79)

Le produit est préparé en utilisant la préscription originale pour la réduction des esters d'acides en aldéhydes[102]. Ajouter, pendant 10 min et sous atmosphère d'azote, 37,0 g (370 mmol) de N-méthylpipérazine à une solution d'hydrure d'aluminium (185 mmol) dans 280 ml de tétrahydrofuranne anhydre. Cette solution est préparée, à partir de l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium, utilisant la méthode, développée par Brown[103]. La température d'addition est de 0°C (bain de glace). Agiter la solution pendant 2 h à 0°C. Contrôler la concentration de la solution par la mesure volumétrique de l'hydrogéne, dégagé pendant l'hydrolyse de 1 ml de la solution avec 10 ml d'un mélange eau/tétrahydrofuranne = 1 : 1 (v/v). Ajouter, goutte à goutte, 28,4 g (122 mmol) de (63) dans 50 ml de tétrahydrofuranne anhydre. Porter la solution résultante à reflux pendant 4 h, puis laisser à température ambiante pendant 11 h. Refroidir la solution à 0°C (bain de glace)

et ajouter 10,5 g (582 mmol) d'eau. Filtrer le précipité formé et l'extraire avec 3 x 50 ml d'oxyde diéthylique. Distiller les solvants à pression réduite (trompe à eau). Dissoudre le résidu dans 100 ml d'oxyde diéthylique. Laver, d'abord avec 2 x 30 ml d'acide sulfurique 0,5 N, puis avec 5 x 30 ml d'eau. Sécher la solution avec le sulfate de magnésium et distiller le solvant. On isole 11,9 g (56%) de (79) brut. Purifier le produit par chromatographie sur colonne (gel de silice 60; 0,063 - 0,200 mm; 70 - 230 mesh; ASTM, l'éluant: dichlorométhane).

IR. (film): 3380 (m, N-H); 1670 (s, C=O conjugé avec une double liaison); 1510 (s, C=C).

SM.: 175 (48%; M^+); 105 (100%).

^{1}H-RMN. (CCl_4): 9,05 (s, aldéhyde); 8,3 (se, H du groupe amino); 7,5 (m, H aromat. et H éthylèn.); 5,58 (s, méthine).

4.3.12 Dioxo-4,9 diphényl-2,7 2,2'H dioxazolo [3,4-c] [3,4-f] pipérazine (83)

Le sel de sodium du (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2 anhydre (obtenu par le séchage du sel obtenu dans 4.3.6 sous vide (0,25 mmHg) à 150°C, avec l'hydroxyde de potassium en pastilles) (2,1 g; 10 mmol) est ajouté, sous atmosphère d'azote, à 2,1 g (10 mmol) de broumure de thionyle dans 15 ml d'oxyde diéthylique anhydre, pendant 30 min. La température d'addition est de 0°C (bain de glace). Après 3 h de réaction, le solvant est distillé à pression réduite (trompe à eau). Le résidu est dissous dans 10 ml de N,N'-diméthylformamide anhydre. Le solvant est évaporé à sec pour s'assurer qu'il ne reste plus de bromure de thionyle non réagi. Le bromure d'acide ainsi obtenu a un R_f = 0,68 (gel de silice 60 F254, l'éluant: dichlorométhane).
Le bromure d'acide ainsi obtenu est dissous dans 20 ml de N,N'-diméthylformamide anhydre. On lui ajoute 0,84 g (10 mmol) de cyanure cuivreux, sous atmosphère d'azote, et à 0°C.

Après la dissolution de cyanure cuivreux, la solution est laissée pendant 1 h, puis traitée avec 80 ml d'oxyde diéthylique. Le mélange est lavé avec 80 ml d'eau. Après séparation des deux phases, la phase organique est lavée avec 3 x 20 ml d'eau et séchée avec le sulfate de magnésium. L'huile (0,6 g) résultante de l'évaporation du solvant à pression réduite (trompe à eau), est mélangée avec 3 ml de dichlorométhane. Le produit cristallise dans 30 min, il est filtré et séché. Le R_f = 0,50 (gel de silice 60 F254, l'éluant: dichlorométhane). On obtient 420 mg (25%) de (83); F. 205 - 208°C déc.

IR. (KBr): 1730 + 1690 (2x s, C=O); 1610 (s, C=C); 1350 (s, C-N).

SM.: 344 (20%; M^+ - 2H); 105 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 7,9 (m, H aromat.); 5,95 (d, J = 2 Hz, H éthylèn.); 5,13 (d, J = 2 Hz, méthine).

$C_{20}H_{14}N_2O_4$ (346,3) Calc. C 69,36 H 4,07 N 8,09%
Tr. C 69,32 H 4,14 N 8,14%

4.4 Allongement de la chaîne carbonée

4.4.1 (4S) chloroformyl-4 phényl-2 oxazoline-2 (82)

Le sel de sodium du (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2 anhydre (obtenu par le séchage du sel obtenu dans 4.3.6 sous vide (0,25 mmHg) à 150°C, avec l'hydroxyde de potassium en pastilles) (2,1 g; 10 mmol) est ajouté, par petites portions à une solution de chlorure d'oxalyle (2,5 g; 20 mmol) dans 5 ml de tétrachlorométhane, à température ambiante. Dissolution de sel d'acide et dégagement important de gaz. Addition dure 20 min. Agiter le mélange pendant 90 min à température ambiante. Ajouter 15 ml d'oxyde diéthylique et filtrer le solide formé. Evaporer la solution filtrée sous vide (trompe à eau). Il reste 1,9 g (90%) de (82) sous forme d'une huile très visqueuse. En solution dans l'oxyde diéthylique ce produit est stable à des températures jusqu'à environ 20°C.

IR. (film): 1830 (s, C=O); 1650 (s, C=N).

SM.: 210 (14%; M[^{37}Cl]$^+$-H); 208 (42%; M[^{35}Cl]$^+$-H); 175 (14%; M$^+$-Cl); 105 (100%).

^{13}C-RMN.: 174 (s, C du groupe chloroformyle); 169 (s, C du groupe iminoester); 138 + 131 + 130 + 118 (4 x s, C aromat.); 67 (s, C restants du cycle).

$[\alpha]_D^{20}$ = - 11,9° (c = 1,5; chloroforme).

4.4.2 (3S) (N-benzoylamino)-2 chloro-4 oxo-3 butanol (84)

Ajouter, goutte à goutte. une solution de diazométhane dans l'oxyde diéthylique (cette solution est préparée à partir de 2,06g (2 mmol) de nitrosométhylurée, ajoutée à un système biphasique, contenant 4 ml d'une solution de l'hydroxyde de potassium 7,1 N et 50 ml d'oxyde diéthylique, à 0°C) à une solution de (82) (préparé à partir de 2,1 g (10 mmol) de sel de sodium du (4S) carboxy-4 phényl-2 oxazoline-2 anhydre et 2,5 g (20 mmol) de chlorure d'oxalyle, comme il est décrit dans 4.4.1) dans 50 ml d'oxyde diéthylique. La température pendant l'addition est maintenue à 0°C (bain de glace). Après la fin d'addition, agiter la solution pendant 2 h; plus de dégagement de gaz. Evaporer la solution à sec (trompe à eau) pour éloigner le diazométhane non réagit. Dissoudre le résidu (1,8 g) dans 50 ml d'oxyde diéthylique. Refroidir à -78°C et ajouter une solution d'acide chlorhydrique dans l'oxyde diéthylique (7,0 ml; 7 mmol). Agiter la suspention formée pendant 2 h. Laisser remonter la température à 25°C. Evaporer à sec (trompe à eau). Recristalliser le résidu dans l'acétone /eau = 1 : 1 (v/v). Filtrer et sécher les cristaux. On obtient 1,3 g (60%) (à partir de sel d'acide correspondant) de (84); F. 143 - 144°C.

IR. (KBr): 3300 (s, O-H et N-H); 1740 (s, C=O); 1635 (s, C=O amide); 1530 (s, C-NH).

SM.: 243 (0,3%; M[^{37}Cl]$^+$); 241 (1%; M[^{35}Cl]$^+$); 225 (2%; M[^{37}Cl]$^+$- H_2O); 223 (6%; M[^{35}Cl]$^+$ - H_2O); 105 (100%).

^{1}H-RMN. ($CDCl_3$): 7,7 (m, H aromat.) 7,35 (s, H du groupe amide); 5,4 (m, néthine); 4,58 (s, méthylène, près de Cl); 4,15 (d, J = 4 Hz, méthylène, l'autre).

$[\alpha]_D^{20} = + 2,6^\circ$ (c = 1; CH_2Cl_2).

$C_{11}H_{12}NO_3Cl$ (241,7) Calc. C 54,67 H 5,01 N 5,80%
Tr. C 54,50 H 5,00 N 5,74%

4.4.3 Chlorure de [(2S) (N-benzoylamino)-2 hydroxy-4 oxo-3 butyl] triphénylphosphonium (85)

120 mg (0,5 mmol) de (84)est dissout dans 5 ml de dichlorométhane. Après l'addition de 140 mg (0,5 mmol) de triphénylphosphine, la solution est portée à reflux, sous atmosphère d'azote, pendant 14 h. Ensuite le solvant est évaporé à sec (trompe à eau). Le résidu est traité avec 10 ml d'oxyde diéthylique anhydre, pour éloigner la triphénylphosphine non réagit. Après la filtration, le solide est recristallisé dans le dichlorométhane/oxyde diéthylique = 1 : 1 (v/v). On obtient 155 mg (60%) de (85). Le produit est purifié par recristallisation dans le dichlorométhane/acétate d'éthyle = 2 : 1 (v/v). F. 152 - 154°C déc.

IR. (KBr): 3400 (b, O-H et N-H); 1730 (s, C=O); 1660 (s, C=O amide); 1535 (s, C-NH); 1440 + 1110 + 1000 (2x s + + m, P-C).

$[\alpha]_D^{20} = - 0,8^\circ$ (c = 1; CH_2Cl_2).

$C_{29}H_{27}NO_3ClP$ (504,0) Calc. C 69,11 H 5,40 N 2,78 P 6,15%
Tr. C 67,88 H 5,42 N 2,79 P 6,26%

BIBLIOGRAPHIE

1 D. Shapiro, Chemistry of Sphingolipids (éd. E. Lederer), p. 12, Hermann, Paris 1969.

2 J. L. W. Thudichum, J. prakt. Chem. [2] 25, 19 (1882).

3 A. Lapworth, J. chem. Soc. 103, 1029 (1913).

4 P. A. Levene & C. J. West, J. biol. Chemistry 16, 549 (1913).

5 H. E. Carter, F. J. Glick, W. P. Norris & G. E. Phillips, J. biol. Chemistry 142, 449 (1942).

6 H. E. Carter, F. J. Glick, W. P. Norris & G. E. Phillips, J. biol. Chemistry 170, 285 (1947).

7 H. E. Carter & C. G. Humiston, J. biol. Chemistry 191, 727 (1951).

8 H. E. Carter, J. B. Harrison & D. Shapiro, J. Amer. chem. Soc. 75, 4705 (1953).

9 H. E. Carter & D. Shapiro, J. Amer. chem. Soc. 75, 5131 (1953).

10 H. E. Carter, D. Shapiro & J. B. Harrison, J. Amer. chem. Soc. 75, 1007 (1953).

11 K. Ohno, J. Jap. biochem. Soc. 20, 38 (1948).

12 K. Mislow, J. Amer. chem. Soc. 74 5155 (1952).

13 G. Marinetti & E. Stotz, J. Amer. chem. Soc. 76, 1347 (1954).

14 D. Shapiro, H. Segal & H. M. Flowers, J. Amer. chem. Soc. 80, 1194 (1958).

15 C. A. Grob & F. Gadient, Helv. 40, 1145 (1957).

16 I. Zabin & J. F. Mead, J. biol. Chemistry 211, 87 (1954).

17 D. B. Sprinson & A. Coulon, J. biol. Chemistry 207, 585 (1954).

18 B. Weiss, J. biol. Chemistry 238, 1953 (1963).

19 R. O. Brady, J. V. Formica & G. J. Kowal, J. biol. Chemistry 233, 1072 (1958).

20 R. O. Brady & G. J. Kowal, J. biol. Chemistry 233, 26 (1958).

21 H. Newman, J. Amer. chem. Soc. 95, 4098 (1973).

22 H. Newman, Tetrahedron Lett. 1971, 4571.

23 E. Fischer, Ber. deutsch chem. Ges. 27, 3189 (1894); R. S. Cahn & C. K. Ingold, J. chem. Soc. 1951, 612.

24 R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 385 (1966).

25 M. Schlosser & K. F. Christmann, Liebigs Ann. Chem. 708, 1 (1967).

26 G. Pattenden & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. C 1968, 1984.

27 C. F. Garbers, D. F. Schneider & J. P. Van der Merwe, J. chem. Soc. C 1968, 1982.

28 L. Crombie, P. Hemesley & G. Pattenden, J. chem. Soc. C 1969, 1024.

29 M. Schlosser & K. F. Christmann, Angew. Chem. 78, 115 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 126 (1966).

30 M. Schlosser, K. F. Christmann, A. Piskala & D. Coffinet, Synthesis 1971, 29.

31 M. Schlosser & D. Coffinet, Synthesis 1971, 380.

32 M. Schlosser & D. Coffinet, Synthesis 1972, 575.

33 H. Kiliani, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 3066 (1885).

34 W. Tschelinzeff & W. Schmidt, Ber. deutsch. chem. Ges. 62, 2210 (1929).

35 J. F. Normant & C. Piechucki, Bull. Soc. chim. France 1972, 2402.

36 K. E. Koenig & W. P. Weber, Tetrahedron Lett. 1974, 2275.

37 T. Purdie & J. C. Irvine, J. chem. Soc. 75, 483 (1899).

38 K. Freudenberg & L. Market, Ber. deutsch. chem. Ges. 60, 2447 (1927).

39 E. C. Ashby & J. R. Boone, J. org. Chemistry 41, 2890 (1976).

40 C. R. Dick (Dow Chemical Co.), U. S. 3, 240, 813 (29. 3. 1961); C. A. 64, PC 15744h.

41 J. Cantacuzène & D. Ricard, Tetrahedron Lett. 1966, 2237.

42 R. M. Silverstein & G. C. Bassler, Spectroscopic Identification of Organic Compounds, 2nd Edit., John Wiley & Sons Inc., New York 1967.

43 C. A. Reilly & J. D. Swalen, J. chem. Physics 34, 980 (1961).

44 C. A. Reilly & J. D. Swalen, J. chem. Physics 32, 1378 (1960).

45 H. Kiliani, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 3066 (1885); E. Fischer, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, 2204 (1889).

46 A. Kirrmann, P. Chancel, M. Vignalou & P. Federlin, Bull. Soc. chim. France 1950, 707.

47 O. H. Oldenziel & A. M. van Leusen, Tetrahedron Lett. 1974, 167.

48 G. A. Russell & L. A. Ochrymowycz, J. org. Chemistry 34, 3618 (1969).

49 Katsuyuki Ogura & Gen-ichi Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. 1972, 2681.

50 P. Blumbergs & M. P. La Montagne, J. org. Chemistry 37, 1248 (1972).

51 F. Weygand & H. J. Bestmann, Chem. Ber. 90, 1230 (1957).

52 F. Weygand, H. J. Bestmann, H. Ziemann & E. Klieger, Chem. Ber. 91, 1043 (1958).

53 M. Smith, Reduction (éd. R. L. Augustine), p. 95, Marcel Dekker, Inc., New York 1968.

54 A. J. Birch & G. Subba Rao, Advances in Organic Chemistry (éd. E. C. Taylor), Vol. 8, p. 1, Wiley - Interscience 1972.

55 H. C. Brown & R. F. McFarlin, J. Amer. chem. Soc. 80, 5372 (1958).

56 H. C. Brown & C. J. Shoaf, J. Amer. chem. Soc. 86, 1079 (1964).

57 H. C. Brown & C. P. Garg, J. Amer. chem. Soc. 86, 1085 (1964).

58 H. C. Brown & A. Tsukamoto, J. Amer. chem. Soc. 81, 502 (1959).

59 H. C. Brown & A. Tsukamoto, J. Amer. chem. Soc. 86, 1089 (1964).

60 O. Schmitz-Du Mont & V. Habernickel, Chem. Ber. 90, 1054 (1957).

61 O. Schmitz-Du Mont & G. Bungard, Chem. Ber. 92, 2399 (1959).

62 H. J. Sims, H. B. Parseghian & P. L. de Benneville, J. org. Chemistry 23, 724 (1958).

63 K. B. Wiberg, J. Amer. chem. Soc. 76, 5371 (1954).

64 G. Stork & L. Maldonado, J. Amer. chem. Soc. 93, 5286 (1971).

65 S. Hünig & G. Wehner, Synthesis 1975, 180.

66 M. Čapka, V. Chvalovský, K. Kochloefl & M. Kraus, Collect. czech. chem. Commun. 34, 118 (1969).

67 P. Duhamel, L. Duhamel & P. Siret, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. C 270, 1750 (1970).

68 M. Černý & J. Málek, Collect. czech. chem. Commun. 35, 2030 (1970).

69 V. Bažant, M. Čapka, M. Černý, V. Chvalovský, K. Kochloefl, M. Kraus & J. Málek, Tetrahedron Lett. 1968, 3303.

70 H. A. Staab & H. Bräunling, Liebigs Ann. Chem. 654, 119 (1962).

71 A. Kalir & D. Balderman, Synthesis 1973, 358.

72 C. G. Swain, J. Amer. chem. Soc. 69, 2306 (1947).

73 H. C. Brown, P. M. Weissman & N. M. Yoon, J. Amer. chem. Soc. 88, 1458 (1966).

74 M. Černý, J. Málek, M. Čapka & V. Chvalovský, Collect. czech. chem. Commun. 34, 1033 (1969).

75 R. F. Nystrom, J. Amer. chem. Soc. 77, 2544 (1955).

76 M. M. Kreevoy & R. W. Taft, J. Amer. chem. Soc. 77, 5590 (1955).

77 J. Vít, Org. Chem. Bull. 42 (3), 1 (1970).

78 W. H. Watanabe & L. E. Conlon, J. Amer. chem. Soc. 79, 2828 (1957).

79 G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser & R. J. F. Nivard, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 79, 688 (1960).

80 H. Newman, J. org. Chemistry, 39, 100 (1974).

81 J. Hils & K. Rühlmann, Chem. Ber. 100, 1638 (1967).

82 K. Rühlmann, Chem. Ber. 94, 1876 (1961).

83 R. Wies & P. Pfaender, Liebigs Ann. Chem. 1973, 1269.

84 J. A. Frump, Chem. Rev. 71, 483 (1971).

85 W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thier & H. Hellmann, Angew. Chem. 78, 913 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 875 (1966).

86 R. H. Wiley & L. L. Bennett, Chem. Rev. 44, 447 (1949).

87 S. H. Pines, M. A. Kozlowski & S. Karady, J. org. Chemistry 34, 1621 (1969).

88 D. F. Elliot, J. chem. Soc. 1949, 589.

89 E. M. Fry, J. org. Chemistry 14, 887 (1949).

90 E. M. Fry, J. org. Chemistry 15, 438 (1950).

91 A. I. Meyers & E. D. Mihelich, Angew. Chem. 88, 321 (1976); Angew. Chem. internat. Edit. 15, 270 (1976).

92 Y. Ito, Y. Inubushi, M. Zenbayashi, S. Tomita & T. Saegusa, J. Amer. chem. Soc. 95, 4447 (1973).

93 Y. Ito, Y. Inubushi, M. Zenbayashi, S. Tomita & T. Saegusa, Synth. Commun. 4, 37 (1974).

94 Y. Ito, T. Hirao & T. Saegusa, J. organometal. Chemistry 82, C47 (1974).

95 H. Witte & W. Seeliger, Liebigs Ann. Chem. 1974, 996.

96 J. F. Hansen & C. S. Cooper, J. org. Chemistry 41, 3219 (1976).

97 A. W. Dox, Org. Syntheses Coll. Vol. I, p. 5.

98 A. I. Meyers, G. Knaus & K. Kamata, J. Amer. chem. Soc. 96, 268 (1974).

99 D. Haidukewych & A. I. Meyers, Tetrahedron Lett. 1972, 3031.

100 M. H. Litt, A. J. Levy & T. G. Bassiri (Allied Chemical Corp.), Belg. 666,828 (16. 11. 1965); C. A. 65, P 10689e.

101 D. A. Tomalia & D. P. Sheetz, J. Polymer Sci. Pt. A-1, 4 (9), 2253 (1966); C. A. 65, 12287g.

102 M. Muraki & T. Mukaiyama, Chemistry Lett. 1975, 215.

103 H. C. Brown & N. M. Yoon, J. Amer. chem. Soc. 88, 1464 (1966).

104 N. M. Yoon & H. C. Brown, J. Amer. chem. Soc. 90, 2927 (1968).

105 F. Weygand, G. Eberhardt, H. Linden, F. Schäfer & I. Eigen, Angew. Chem. 65, 525 (1953).

106 D. V. N. Hardy, J. chem. Soc. 1936, 398.

107 H. A. Staab & W. Rohr, dans: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie (éd. W. Foerst), Vol. V, p. 53, Verlag Chemie, 1967.

108 R. Adams & L. H. Ulich, J. Amer. chem. Soc. 42, 599 (1920).

109 E. M. Fry, J. org. Chemistry 15, 802 (1950).

110 T. G. Roberts & P. C. Teague, J. Amer. chem. Soc. 77, 6258 (1955).

111 A. Ercoli & P. de Ruggieri, J. Amer. chem. Soc. 75, 650 (1953).

112 R. L. Shriner & R. C. Fuson, The Systematic Identification of Organic Compounds, p. 127, John Wiley & Sons, New York 1948.

113 U. Schöllkopf, dans: Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie (éd. E. Müller), Vol. XIII/1, p. 20, G. Thieme Verlag, Stuttart 1970; H. Metzger & E. Müller, dans: Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie (éd. E. Müller), Vol. I/2, p. 337, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1959.

114 W. Bunge, dans: Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie (éd. E. Müller), Vol. I/2, p. 792, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1959.

115 W. Bunge, dans: Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie (éd. E. Müller), Vol. I/2, p. 828, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1959.

116 H. Gilman & F. Schulze, J. Amer. chem. Soc. 47, 2002 (1925).

117 R. Ratuis & R. Behar, Bull. soc. chim. France 1957, 1255.

118 K. Fischer, Angew. Chem. 48, 394 (1935).

119 J. C. Sheehan, M. Goodman & G. P. Hess, J. Amer. chem. Soc. 78, 1367 (1956).

120 F. W. McLafferty, Analyt. Chemistry 29, 1782 (1957).

121 F. Nerdel & H. Rachel, Chem. Ber. 89, 671 (1956).